

**Zur Frage der Beeinflussung des
Alkoholabbaus bei der Behandlung
der Gicht mit Allopurinol**

von
Werner Vollmuth
aus
Nürnberg

1973 № 294



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548410_0084

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur Frage der Beeinflussung des Alkoholabbaus bei der Behandlung der Gicht mit Allopurinol

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Werner Vollmuth

aus

Nürnberg



Dekan: Prof.Dr. Dr. Pauly
Referent: Prof.Dr.Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof.Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1973

Zur Frage der Beeinflussung des Alkoholabbaus

bei der Behandlung der Gicht mit Allopurinol

	Seite
1. <u>Die Gicht</u>	4
1.1. Historischer Überblick	4
1.2. Die Diagnose der Gicht	5
1.3. Chemie der Harnsäure	6
1.4. Biochemie des Purinstoffwechsels	7
1.5. Metabolisierung der Harnsäure im Tierreich. Exkretion beim Menschen	7
1.6. Die Entstehung der Hyperurikämie	9
1.7. Beziehungen zwischen Purin- und Gesamtstoff- wechsel (Schema)	12
1.8. Wichtige Enzyme und Enzymdefekte in der Biochemie der Gicht	13
1.9. Tophöse Gicht	14
1.10. Der Gichtanfall	15
1.11. Therapie	16
2. <u>Allopurinol</u>	18
2.1. Chemie und Nachweis von Allopurinol	18
2.2. Die Wirkung von Zyleric und seinem Metaboliten in vivo	20
2.3. Biochemische Nebenwirkungen	24
2.4. Kombinierbarkeit mit anderen Gichtpräparaten	27
2.5. Toxikologie	27
2.6. Indikationen für Allopurinol	28
2.7. Klinische Berichte	29
2.8. Klinische Nebenwirkungen	30
3. <u>Äthanol</u>	
3.1. Die Stellung des Äthanol's im Stoffwechsel	31
3.2. Kinetik des Äthylalkoholabbaus	32

	Seite
3.3.	Mathematische Fassung der postresorptiven Phase 33
3.4.	Beeinflussende Faktoren der Äthanolkonzentration 35
3.5.	Alkoholgewöhnung 39
3.6.	Die Alkoholdehydrogenase (ADH) 40
3.7.	Der "Theorell-Chance" - Mechanismus Figuren 1 und 2 41
3.8.	Physiologische Substrate der ADH 43
3.9.	Inhibitoren 44
3.10.	Chemie und Wirkung des Pyrazols 46
3.11.	In vivo Untersuchungen mit Pyrazol und seinen Derivaten 48
4.	<u>Diskussion</u> 50
4.1.	Kann aus Allopurinol ein Pyrazol entstehen ? 51
4.2.	Hemmt Allopurinol oder einer seiner Metaboliten die ADH ? 53
4.3.	Andere denkbare Einflüsse auf den Alkohol- abbau 54
5.	<u>Zusammenfassung</u> 56
6.	<u>Literaturverzeichnis</u> 57

1. Die Gicht

1.1. Historischer Überblick

Die erste Beschreibung der Gicht findet sich bei Hippokrates im 5. Jahrhundert v. Chr. . Er wußte bereits um ihre Erbllichkeit, die Periodizität der Anfälle und das seltene Auftreten bei Frauen vor der Menopause. Ebenso alt ist das Wissen um die antiphlogistische Wirkung des Colchizins.

Das Interesse an der Chemie der Gicht begann 1766, als SCHEELE aus einem Harnkonzentrat Harnsäure isolieren konnte. Bald darauf, 1797, zeigte WOLLASTON, daß Gichttophi Harnsäure enthalten. Ein halbes Jahrhundert später wies der britische Physiker GARROD nach, daß das Blut von Gichtkranken erhöhte Uratkonzentrationen aufweist, indem er eine pflanzliche Faser über Nacht in angesäuertes Serum tauchte und die entstandenen Kristalle mit polarisiertem Licht als Harnsäure diagnostizierte. 1913 entwickelte FOLIN eine kolorimetrische Methode, die GARRODS Ergebnisse bestätigte und darüberhinaus aufzeigte, daß Hyperurikämie bei Verwandten von Gichtkranken gehäuft vorkommt.

Während des ersten und zweiten Weltkrieges und in der Nachkriegszeit galt Gicht als fast vergessene Krankheit (1-2% der Bevölkerung). Vermutlich infolge des gehobenen Lebensstandards und der damit verbesserten Ernährungsweise muß man heute jedoch mit ca. 1-2 % rechnen (MERTZ 1968). Eine solche Abhängigkeit belegt auch die Statistik MINKOWSKIS, der 1903 unter seinen Privatpatienten 28,2 % Gichtkranker im Vergleich zu 3,5 % in der Gesamtbevölkerung feststellte. Durch die nivellierten Konsumgewohn-

heiten dürfte inzwischen allerdings die Verteilung in Westdeutschland ziemlich gleichmäßig sein (GAMP und Mitarb. 1965).

Dies gilt jedoch nur für die sozialen Klassen, nicht für die Geschlechter. Da sich Gicht proportional zur Serumharnsäurekonzentration manifestiert, die bei Frauen durchschnittlich 1 mg% niedriger ist, stellen sie nur etwa 5 % des Krankenguts. Jedoch steigt bei Ihnen der Uratspiegel mit zunehmendem Alter, wodurch die Tatsache verständlich wird, daß Gicht bei Frauen fast nur nach dem Klimakterium auftritt.

1.2. Die Diagnose der Gicht

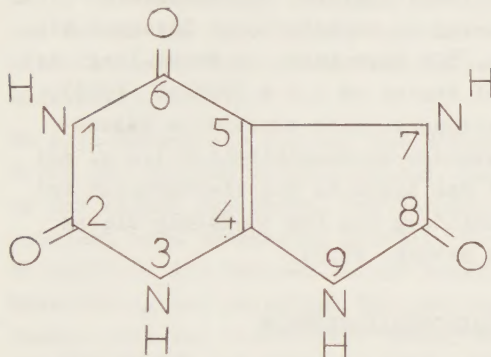
Während man in Deutschland noch an einem Gichtbild festhält, das durch den typischen Anfall gekennzeichnet ist, beziehen vor allem französische Kliniker zusätzlich auch andere Formen mit ein, die auf urikoserische Langzeitbehandlung ansprechen. De SEZE (1960) unterscheidet dabei vier weitere sogenannte atypische Gichtformen, für die er zur begrifflichen Abgrenzung die Bezeichnung "Hyperurikose" oder "urikosisches Syndrom" einführte.

Laut WHO (1954) kann die Diagnose "Gicht" gestellt werden, wenn von folgenden vier Kriterien zwei erfüllt sind:

1. Typischer Gelenkschmerzanfall;
2. Nachweis von Tophi;
3. Harnsäurevermehrung im Blut beim Mann über 7 mg%, bei der Frau über 6 mg%;
4. Nachweis von Harnsäurekristallen im Gewebe.

1.3. Chemie der Harnsäure

Harnsäure, 2,6,8-Trioxypurin,



ist das am höchsten oxydierte Purin. Weitere Oxydation in neutralem oder alkalischem Milieu sprengt den Purinring und ergibt Allantoin. In saurerer Lösung entsteht dagegen Alloxan. Die schwach saure Natur der Harnsäure entsteht durch die Dissoziation der Wasserstoffatome in Position 9 (pK 5,75) und 3 (pK 10,3). Demgemäß liegt sie in den Körperflüssigkeiten bei pH 7,4 als monovalentes Uration vor. Da das Kation Natrium extrazellulär vorherrscht, bestehen die Gichttophi in den Geweben normalerweise aus Mononatriumurat. Nierensteine liegen jedoch als Harnsäure bzw. Ammoniumurat vor. Durch die Acidität des Harns (normal ca. pH 6), die bei Steinträgern besonders ausgeprägt ist (ca. pH 5), erfolgt eine Verschiebung von Urat zu undissoziierter Harnsäure, die leicht ausfällt. Eine pH-Kompensation mit erhöhter Ammoniakausscheidung in den Harn führt dann zur Bildung von Ammoniumuratsteinen.

Da das Löslichkeitsprodukt von Mononatriumurat $4,9 \cdot 10^{-5}$ ist, sollte es bei einem Wert von 6,4 mg% überschritten

sein. Dennoch sind bedeutend höhere Konzentrationen beobachtet worden. Studien von KLINENBERG (zit. nach SEEGMILLER u. Mitarb. 1963) ergaben, daß Harnsäure zur Übersättigung sowohl in proteinfreien Lösungen als auch im Plasma neigt. Der Normalwert im Serum liegt bei Männern um 5,3 %, bei Frauen um 4,3 % (GUTMAN 1965). Die mit Hilfe der Isotopentechnik ermittelte Gesamtmenge beträgt bei Gesunden durchschnittlich 1,2 g, bei nicht tophöser Gicht das doppelte bis vierfache und bei umfangreicher Tophusbildung bis zum 30-fachen dieses Wertes (BENEDICT und Mitarb. 1950).

1.4. Biochemie des Purinstoffwechsels

Die Purinsynthese nimmt ihren Ausgang vom Phosphoribosylpyrophosphat, das mit Hilfe der Glutaminphosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase irreversibel in 5-Phosphoribosylamin überführt wird (Schema)

Dadurch hat diese Reaktion die Schrittmacherfunktion im Purinstoffwechsel. Über einen komplizierten Reaktionsmechanismus entsteht schließlich Inosinmonophosphat (IMP), das Ausgangspurin für alle anderen.

Beim Purinabbau ist Xanthin der unmittelbare Vorläufer der Harnsäure. Dieses kann durch oxidative Desaminierung von Guanin entstehen, durch Spaltung der Xanthinribose und durch Oxydation von Hypoxanthin. Adenin kann nicht direkt in Xanthin überführt werden, so daß sein Abbau entweder auf der Nucleosidebene (Adeninribose zu Hypoxanthinribose) oder auf der Nucleotidebene (Adenylsäure zu Inosylsäure) erfolgen muß.

1.5. Metabolisierung der Harnsäure im Tierreich. Exkretion beim Menschen

Daß die de novo-Purinsynthese durch Rückkopplungsmechanismen gesteuert wird, ist seit langem bekannt. Während

durch Gaben von substituierte und normalem Purin ebenso wie einem Purinvorläufer (4-Amino-5-Imidazolcarboxamid) ein deutlicher Rückgang der Syntheserate beobachtet wurde, ist eine solche Funktion der Harnsäure selbst nicht bekannt. Sie scheint ausschließlich Ausscheidungsprodukt zu sein.

Da alle Säugetiere bis auf die Hominiden Harnsäure mit Hilfe der Uricase metabolisieren, kam OROWAN (1956) zu der kühnen Hypothese, daß Harnsäure, ähnlich dem chemisch nahe verwandten Koffein, durch eine ständige Stimulation des Gehirns direkt konstituierend für die Entwicklung der geistigen Fähigkeiten sei. Tatsächlich fanden 1966 der Biochemiker BROEKS und der Psychologe MUELLER einen statistischen Zusammenhang zwischen erhöhtem Harnsäurespiegel und hervorragender Antriebskraft, Leistungsvermögen und Führerqualitäten. STEFFEN und HEARON (1959) eruierten in einer anderen Studie an amerikanischen Armeeangehörigen eine gewisse, doch nicht signifikante Korrelation.

Allerdings berichteten FLORKIN und DUCHATEAU bereits 1943, daß sich die Uricase-anenzymie keineswegs auf Primaten beschränke, sondern von Landreptilien, Vögeln und den meisten Insekten geteilt werde. Die anderen Säugetiere bauen die Harnsäure mit Uricase zu Allantoin ab, das von einigen Fischen durch Allantoinase weiter zu Allantoinsäure metabolisiert wird. Mit absteigender Tierreihe entstehen dann immer einfachere Endprodukte des Purinstoffwechsels: Harnstoff z.B. bei Amphibien und Ammoniak z.B. bei Crustacea.

Die Exkretion erfolgt beim Menschen einmal über die Niere, zum anderen (20-35%) über den Verdauungstrakt, in den sie mit Speichel, Magensaft und Galle sezerniert wird (ca. 200 mg/die). Die anschließend im Dün-

darm erfolgende Reabsorption beträgt weniger als 10 % (BAÜMER u.Mitarb. 1968). Die restlichen 90% werden allerdings nicht unverändert ausgeschieden, sondern von der Darmflora zu den oben erwähnten niederen Produkten umgesetzt.

Den Mechanismus in der Niere dachte man sich zunächst als vollkommene glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Reabsorption in der Größenordnung von 90-95 % ohne nennenswerte Tubulussekretion (GUTMAN und YÜ 1957). Die ersten Anzeichen für letztere wurden bei einem Gichtkranken gefunden, dessen Clearance-Quotient zu Inulin größer als eins war (PRAETORIUS und KIRK 1950). Weitere Untersuchungen erhärteten die Vermutung, daß eine aktive Sekretion beteiligt sei (GUTMAN und Mitarb. 1959).

1.6. Die Entstehung der Hyperurikämie

Das Wesen der Gicht besteht in einer positiven Harnsäurebilanz, d.h. die Zufuhr zum Körperpool ist größer als der Abfluß daraus. Aus dem bisher Dargelegten lassen sich hierfür verschiedene Modelle ableiten und tatsächlich sind unterschiedliche Faktoren für die Entstehung einer Hyperurikämie verantwortlich (SEEGMILLER u.Mitarb. 1963).

1. Bei Leukämien kommt es infolge des stark erhöhten Zelluntergangs zu steigenden Serumkonzentrationen der Harnsäure und zu vermehrter Ausscheidung durch die Nieren. Cytostatische Behandlung steigert das Angebot an Nucleinsäureabbauprodukten noch wesentlich, bis schließlich schädliche Harnsäurekonzentrationen in Blut und Urin entstehen, die zu Gichtsymptomen führen. Dies entspricht dem klinischen Bild der sekundären Gicht.

2. Das Ausmaß der Nahrungspurine hat einen gewissen, vergleichsweise jedoch geringen Einfluß auf die Harnsäurekonzentration. Durch eine fast völlig purinfreie Diät wurde sie um nur 1 mg% erniedrigt.
3. Hypothetisch könnte man auch an eine verminderte Darmuricolyse denken, die allerdings bisher noch an keinem der untersuchten Gichtkranken festgestellt wurde. Sie scheinen im Gegenteil meist über eine erhöhte Uricolyse zu verfügen. Die dafür verantwortlichen Mikroorganismen wurden noch nicht identifiziert.
SEEGMILLER und Mitarb. (1963) erwähnen noch die Fähigkeit menschlicher Leukozyten, mit Hilfe der Peroxydase eine uricolytische Reaktion durchzuführen. Diese ist aber mit einem stündlichen Maximum von ca. 0,3 Mikrogramm pro 10^6 Leukozyten im Vergleich zur Tätigkeit der Darmbakterien zu gering, als daß sie irgendeinen Einfluß auf den Harnsäurepool nehmen könnte.
4. Viele Untersucher glauben, daß die exzessiven Harnsäuremengen bei primärer Gicht ihren Ursprung in einer zu hohen de novo-Synthese haben. Experimente mit N^{15} -Glycin haben die Existenz eines Kurzschlusses nahegelegt, durch den Harnsäure direkt, unter Umgehung des Nucleinsäurestoffwechsels, synthetisiert wird. Zwar scheint der Kurzschluß auch bei Gesunden vorhanden zu sein, doch wurde bei ca. 30 % der untersuchten Gichtkranken viel mehr, nämlich die dreifache Menge N^{15} in der Harnsäure des Urins gefunden. Außerdem war das Maximum der Radioaktivität im Urin von vier auf zwei Tage nach der Einnahme verschoben (WYNGAARDEN und Mitarb. 1961).

Ein defekter Rückkopplungsmechanismus in der Purinsynthese wird ebenfalls diskutiert. Als Lokalisation der Hemmung vermutet man die Reaktionen der 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat-amidotransferase, die wenigstens zwei regulative Angriffspunkte hat: einen für Adenylribonucleotide und einen für Guanylribonucleotide. Besonders bei juveniler Gicht scheint das Enzym gegenüber der allosterischen Hemmung unempfindlich zu sein (SEEGMILLER u.Mitarb. 1963).

5. Schon vor fast einem Jahrhundert nahm GARROD an, daß Hyperurikämie durch Niereninsuffizienz entstehen kann. Trotz verschiedener Nierenfunktionstests ist es jedoch wiederholt mißlungen, Unterschiede zwischen Gesunden und Gichtkranken nachzuweisen. Die Ursache könnte in der geringen Spezifität der früheren Untersuchungen liegen, da NUGENT und TYLER (1959) mit einer verfeinerten enzymatischen Methode bei sechs untersuchten Patienten einen gegenüber der Norm verminderten Clearancequotienten von Urat zu Inulin beobachteten. Studien mit größeren Gruppen bestätigten dies bei der Majorität der Gichtkranken (LATHAM und RODNAN 1962). Dabei wurde eine zusätzlich injizierte Uratmenge von Gichtkranken ebenso schnell oder sogar noch effektiver ausgeschieden, als von Gesunden, woraus man schloß, daß bei keinem der Kranken ein Nierendefekt vorliege.

GUTMAN und YÜ (1953) fanden bei Gicht einen Mangel an renaler Glutaminase, der zu einem verringerten Glutaminabbau zu Glutaminsäure und Ammoniak führt. Dadurch ist einmal mehr Glutamin für die Harnsäuresynthese verfügbar, auf der anderen Seite bedingt die verminderte renale Ammoniumionenkonzentration das Ausscheiden eines sauren Harns. Aufgrund der geringen Löslichkeit

von Harnsäure in saurem Milieu erklärt sich das tausendmal häufigere Auftreten von Nephrolithiasis bei Gichtpatienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Möglicherweise ist ein Nierendefekt Folge, nicht aber Ursache der Gicht. Diese Frage ist bis heute noch nicht endgültig geklärt, doch ist eine Nierenbeteiligung zumindest bei längerem Bestehen der Gicht unbestritten.

1.7. Beziehungen zwischen Purin- und Gesamtstoffwechsel (Schema)

Purin- und Kohlehydratstoffwechsel sind direkt und indirekt miteinander verknüpft; ersteres über die Ribose, die phosphoriliert einen Teil der Nucleotide bildet. Unter Verwendung von C^{14} -Glucose konnte bei Gichtkranken eine Erhöhung des Phosphoribosylpyrophosphats nachgewiesen werden, die man aber eher als Ergebnis der gesteigerten Purinsynthese denn als einen primären Defekt im Kohlehydratstoffwechsel interpretierte (JONES und Mitarb. 1962).

Die zweite Verknüpfung besteht darin, daß eine durch fettreiche Kost induzierte Harnsäureretention der Niere von Protein- oder Kohlehydratgaben kompensiert wurde. Ebenso erhöhte sich die Uratclearance durch eine Glucoseinfusion. Ein weiteres, klinisches Indiz für die gegenseitige Beeinflussung von Purin- und Kohlehydratmetabolismus ist das häufige Zusammentreffen von Diabetes und Gicht. Da sie meist vor dem Diabetes manifest wird, dachte man an eine Abhängigkeit der Nierenausscheidung von einem ungestörten Kohlehydratstoffwechsel. Er soll bei Pradiabetes bereits minimal verändert sein und dadurch zur Harnsäureretention führen.

Einige Zwischenprodukte des Kohlehydratabbaus, wie z.B. Milchsäure, können ebenfalls die Uratexkretion stark beeinflussen. Die durch Alkoholgenuß erzeugte Laktacid-

ämie ist der Grund vieler Ärzte, Gichtkranken zu strikter Abstinenz zu raten. Sonst entwickelt sich häufig eine Fettleber bei Menschen, deren Fettstoffwechsel sowieso schon meist durch einen gesteigerten Triglycerid- und Cholesterinspiegel des Blutes (80 bzw. 20 %) gekennzeichnet ist. Die Fettleber entsteht nach LIEBER (1965) als Folge des beim Alkoholabbaus vermehrt anfallenden Wasserstoffs, der von β -Hydroxybuttersäure und α -Glycerophosphat in die Cholesterin- und Fettsäuresynthese eingeschleust wird. Triglycerid- und Fettsäureüberschuß sind natürlich ideale Voraussetzungen für die Entwicklung einer Hyperlipämie und ihrer Folgen.

1.8. Wichtige Enzyme und Enzymdefekte in der Biochemie der Gicht

Da sämtliche Stoffwechselvorgänge von Enzymen gesteuert werden, legt man auf deren Untersuchung bei Stoffwechselkrankheiten wie der Gicht naturgemäß besonderes Interesse. Tatsächlich wurden mehrere wichtige Schlüsselreaktionen gefunden (Schema nach BÄUMER und Mitarb. 1968, verändert).

1. Ein Defekt des Enzyms Phosphorylase führt zu einer Glycogenspeicherkrankheit und Hyperurikämie.
2. Mangel an Glucose-6-Phosphatase hat außer starker Hyperurikämie auch Laktacidämie zur Folge. Es sind mindestens sechs Fälle von klinischer Gicht bekannt, bei denen Glucose-6-Phosphatase fehlt.
3. Die bereits oben gestreiften Vorgänge an der Alkoholdehydrogenase werden noch ausführlich diskutiert. (siehe Seite 40)
4. Fehlen von Hypoxanthinguaninphosphoribosyltransferase verhindert den Einbau von Guanosindiphosphat in die RNS und erzeugt eine Anhäufung von Oxy purinen und Harnsäure.

5. Eine seltene Krankheit, Xanthinurie, zeichnet sich durch angeborenen Xanthinoxydasedefekt aus. Von drei bekannten Fällen war einer gesund, abgesehen von den direkten Folgen der Xanthinsteine. Die beiden anderen hatten Krankheiten, die wahrscheinlich nicht mit der Xanthinurie zusammenhängen (SCOTT 1967).

1.9. Tophöse Gicht

Tophusbildung kommt bei ca. 50 % der Gichtkranken nach langjähriger Manifestation vor. Nach kurzer subchondraler Lokalisation werden die Gelenkflächen befallen. Da Tophi röntgenologisch erst ab einem Durchmesser von 5 mm nachweisbar sind und der akute Anfall, der auch bei "nicht tophöser" Gicht auftritt, an die Existenz von Uratkristallen gebunden zu sein scheint, vermuten SEEGMILLER u. Mitarb. (1963), daß die Unterscheidung tophöse Gicht bzw. nicht tophöse Gicht mehr eine Frage des Umfangs als der An- oder Abwesenheit von Tophi ist.

Unter einer Uratkonzentration von 8 mg % im Serum wurden selten Tophi beobachtet. Eine therapeutische Erniedrigung auf 7 mg% führt gewöhnlich zu Auflösungen. Der gleiche Autor erklärt das Abweichen der klinischen Werte vom theoretischen Löslichkeitsprodukt (8,5 mg %) durch die Lokalisation der Tophi. Sie ist bevorzugt in relativ avaskulärem Gewebe wie Knorpeln und Sehnen, wo die Energie infolge der geringen Sauerstoffspannung hauptsächlich durch Glykolyse gewonnen wird. Die damit verbundene Milchsäureproduktion führt zu einer lokalen pH-Erniedrigung, welche die Uratausfällung bewirkt. Das frühe Auftreten der Tophi an Stellen wie Ohren und Zehen wirft die Frage auf, ob nicht die dort herabgesetzte Temperatur einen Teil zur verminderten Löslichkeit beiträgt.

Bei der Mehrheit der Patienten mit langer Krankengeschichte finden sich im Interstitium der Nierenpyramiden Mikrokristalle aus Urat, die ab einer gewissen Größe sicherlich ernsthafte mechanische Behinderungen darstellen. Sie münden schließlich in chronisch entzündliche Veränderungen mit Atrophie und Fibrose der Tubuli. Das Resultat ist dann die sogenannte Gichtniere.

1.10. Der Gichtanfall

Der akute Anfall entwickelt sich meist über mehrere Stunden, seltener plötzlich, mit heftigen Schmerzen und ist von periartikulärer Rötung und Schwellung sowie von Fieber und Leukozytose begleitet. Mit ihm wird die Gicht klinisch manifest und behandlungsbedürftig. Nach SEEGMILLER u. Mitarb. (1963) tritt der Anfall in 50 % der Fälle am Großzehengrundgelenk auf und ist zu zwei Dritteln im Gegensatz zu späteren Anfällen monoartikulär. Auslösend können überreichliches, fettes Essen, Alkoholexzesse, körperliche Anstrengung, lokales Trauma usw. wirken.

Bereits vor hundert Jahren hielt GARROD den Anfall für eine entzündliche Reaktion auf Natriumuratkristalle. Diese Hypothese wurde jedoch später durch verschiedene Untersuchungen geschwächt (HENCH 1940, GUTMAN und YÜ 1952), bis kürzlich durch intraartikuläre Injektion von Uratkristallen bei Gesunden und Kranken ein anfallähnliches Symptom erzielt wurde, das sich bei einem Teil der letzteren zu einem Geschehen steigerte, welches von einem normalen Anfall nicht unterscheidbar war (SEEGMILLER und Mitarb. 1962, MALAWISTA und Mitarb. 1962). Da bei Injektion von amorphem Urat keine Reaktion erfolgte, vermuteten SEEGMILLER u. Mitarb. (1963) eine Abhängigkeit

von der physikalischen Gestalt und stellte folgende, derzeit diskutierte Hypothese auf:

Die Uratkonzentration muß einen kritischen Wert überschreiten, der zur Kristallausfällung führt. Daraufhin kommt es zur entzündlichen Reaktion mit einer Anreicherung an Leukozyten, die die Kristalle phagozytieren und deren erhöhte Aktivität vermehrt Milchsäure produziert. Durch den lokalen pH-Abfall präzipitieren weitere Kristalle usw.

Damit ein Anfall auftritt, müssen also wahrscheinlich drei Bedingungen erfüllt sein.

1. Im Gelenksgewebe müssen Mononatriumkristalle vorhanden sein.
2. Durch diese wird eine entzündliche Veränderung provoziert, welche
3. von einer weiteren Kristallanreicherung in der betroffenen Region begleitet ist.

Empirisch gestützt werden diese Vorstellungen mit der Erkenntnis, daß Leukozyten bei Entzündungen große Mengen an Milchsäure produzieren, die während der Phagozytose noch gesteigert sind. Außerdem wies CARTY (1961) von polymorphkernigen Leukozyten phagozytierte Uratkristalle in aspirierter Gelenkflüssigkeit nach.

Gewisse Modifikationen des Modells durch MERTZ (1968), der an eine Beteiligung des Kininanstiegs glaubt, halten trotzdem an der These fest, daß zunächst der pH infolge einer Lactatakkumulation sinkt. Damit wird die Auslösewirkung des Alkohols als Folge seines sauernden Einflusses begreifbar.

1.11. Therapie

Der Gichtanfall wird nach wie vor durch das schon byzantinischen Ärzten bekannte Colchizin therapeutisch ange-

gangen. Seine Anwendung war bis vor kurzem rein empirisch und sein Wirkungsmechanismus unverstanden, zumal es weder diuretisch noch hypurikämisch noch harnsäuretreibend ist. Die erste mögliche Erklärung fanden wiederum SEEGMILLER u.Mitarb. (1963), die sich auf in vitro-Untersuchungen von HOWELL u.Mitarb. (1960) stützten. Sie postulierten, daß Colchizin die Phagozytose von Uratkristallen stoppt und somit den obigen circulus vitiosus durchbricht. Da es jedoch leicht zu gastrointestinalen Störungen führt (meist ab 5 mg/die) und den Harnsäurepool des Körpers nicht verkleinert, ist es für die Langzeittherapie ungeeignet. Nur zu Therapiebeginn wird es manchmal zusammen mit anderen Präparaten verordnet, um Anfällen prophylaktisch vorzubeugen.

Ist der Patient anfallsfrei, so steht eine Reihe von Medikationsmöglichkeiten offen, durch welche die Gicht zur prognostisch günstigsten Gelenkerkrankung wird, sofern eine konsequente Mitarbeit von seiten der Betroffenen besteht.

Die Tatsache, daß Harnsäure mit steigendem pH der Körperflüssigkeiten besser löslich wird und ab pH 6 in physiologischen Konzentrationen nicht mehr ausfällt, führte (ATSMON und Mitarb. 1960) zur Therapie der oralen Alkalisierung. Die von ihm benutzte Eisenbergsche Lösung wurde später wegen einiger Nachteile von Uralyt^R-U verdrängt. Bei Nierensteinträgern ermittelte KOLLWITZ (1966) einen optimalen Harn-pH von 6,2 bis 6,7. Stärkere Alkalisierung birgt die Gefahr, daß Phosphate ausfallen oder eine Harnwegsinfektion aktiviert wird.

Obwohl allein dadurch bei Nephrolithiasis deutliche Erfolge mit Steinauflösungen erzielt wurden, hat man zusätzlich reichliche Flüssigkeitszufuhr, purinarmer Diät und Urikosurika empfohlen. Mit diesen Medikamenten,

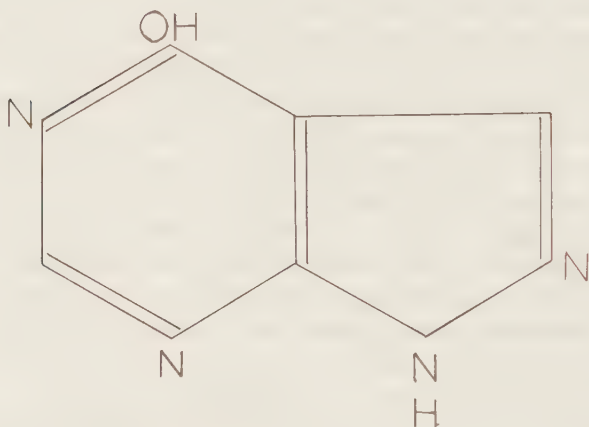
früher vor allem Salizyl und Atophan, heute besonders Benemid, Anturano, Longazid, u.a., konnten die verschiedenen Gichtformen erstmals an ihrer gemeinsamen Ursache, der Hyperurikämie, behandelt werden. Sie verringern den Harnsäurepool des Körpers durch gesteigerte Ausscheidung, indem sie den Rückresorptionsmechanismus in den Nierentubuli hemmen. Meist gelingt es, den Harnsäurespiegel zu normalisieren, die Tophi zu verkleinern oder aufzulösen und die Häufigkeit bzw. Schwere der Anfälle zu verringern. Leider ist die urikosurische Therapie nicht problemlos, da Nebenwirkungen wie gastrointestinale und hämatologische Komplikationen oder allergische Hautreaktionen auftreten können. Auch bleibt eine fortschreitende Nierenschädigung selbst bei optimaler Harnalkalisierung unbeeinflusst. Ihr stärkstes Manko liegt jedoch darin, daß sie bei bereits manifester Niereninsuffizienz nicht oder nur ungenügend wirken und infolge der gesteigerten Uratausscheidung zu Konkrementen in den Harnwegen führen.

Deshalb fand ein 1961 von der Wellcome-Forschung entdecktes neues Medikament zunehmend wissenschaftliches und klinisches Interesse, das seine Wirkung auf der Zuflußseite des Harnsäurepools entfaltet: Allopurinol.

2.1. Chemie und Nachweis von Allopurinol

Allopurinol, ein Strukturisomeres von Hypoxanthin, wurde 1961 von Pharmakologen der Wellcome Research Laboratories entdeckt, als sie nach einem wirkungssteigernden Zusatz für das Zytostatikum 6-Mercaptopurin suchten. Dessen Oxydation zur unwirksamen 6-Thioharnsäure wird durch Allopurinol stark gehemmt.

Chemisch ist es 4 Hydroxypyrazolo (3,4-d)-Pyrimidin,



hat die Summenformel $C_5 H_4 N_4 O$, pK 9,4 und das Molekulargewicht 136,11. Es ist ein weißes, praktisch geruchloses Pulver mit einem Schmelzpunkt über 300° und sehr leicht in Wasser und Alkohol löslich, jedoch fast unlöslich in Chloroform und Äther.

SALIM und MURPHY (1968) geben folgende Nachweismethoden in vitro an (1 bis 3):

1. In einer 0,1 N HCl-Lösung hat es bei einer Verdünnung von 1:100 000 ein UV-Absorptionsmaximum bei ca. 250 nm, ein Minimum bei 231 nm mit einem Amplitudenquotienten zwischen 0,5 und 0,62 (rechnerisch 0,57). Verwendet man einen Puffer mit pH 11, so zeigt die gleiche Verdünnung ein Maximum bei 262 nm, ein Minimum bei 235 nm.
2. Sie ermittelten das IR-Spektrum einer 0,3 prozentigen Lösung in Kaliumbromid (Scheibendicke 0,82 nm).

3. Man löst 300 mg Allopurinol in 60 ml Dimethylformamid und fügt 5 Tropfen Thymol Blue TS hinzu. Titriert man die Lösung mit 0,1 N Natriummethylat, so entsprechen jedem Milliliter 13,61 mg Allopurinol.
4. Eine weitere qualitative Bestimmung geben GRESSEL und GALLELLI (1968) an, die eine Unterscheidung von seinem hauptsächlich alkalischen Dekompensationsprodukt (3-Amino-4-pyrazolcarboxamid, Schema) unter pharmazeutisch üblichen Bedingungen erlaubt. Da letzteres basisch, Allopurinol aber sauer ist, sind sie gut mit Ionenaustauschchromatographie zu trennen. Unter Verwendung eines Harzes mit stark alkalischen Gruppen wäscht man erst Allopurinol durch basischen Puffer (pH 10) aus und eluiert anschließend 3-Amino-4-pyrazolcarboxamid mit saurem Puffer (pH 4). Im Silca Gel-Chromatogramm (Laufmittel Chloroform-(USP) und Äthanol im Verhältnis 3:2) hat Allopurinol dann einen Rf von 0,64, sein Abbauprodukt einen solchen von 0,47.

Die gleichen Autoren führten auch Stabilitätsstudien in verschiedenen alkalischen Lösungen und bei unterschiedlichen Temperaturen durch, wobei sie ($T=25^{\circ}\text{C}$) eine $t_{90\%}$ zwischen 23,9 und 150 Tagen erzielten. Niedriger pH und tiefere Temperatur begünstigten die Stabilität sonst gleicher Lösungen.

2.2. Die Wirkung von Zyloric und seinem Metaboliten in vivo

Allopurinol, das in Deutschland unter dem Namen Zyloric auf dem Markt ist, zeigt eine starke Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase und damit der Harnsäuresynthese. Diese Wirkung erstreckt sich auch auf seinen Hauptmetaboliten

Oxipurinol (Schema). Statt Harnsäure allein werden zusätzlich ihre unmittelbaren Vorläufer Xanthin und Hypoxanthin ausgeschieden, woraus eine Senkung der Serum- und Urinharnsäurekonzentration resultiert. Die Inhibitoren sind stereoisomer mit den Vorläufern und konkurrieren kompetitiv an der Xanthinoxidase. Allopurinol ist dabei Substrat des Enzyms und wird von ihm in Alloxanthin übergeführt, das 15mal stärker gebunden wird, als sein natürlicher Konkurrent Xanthin. Die Löslichkeit der nunmehr drei auszuscheidenden Oxipurine ist einmal voneinander unabhängig, zum anderen sind die Vorstufen von Harnsäure besser löslich als sie selbst (Xanthin 10 mg %, Hypoxanthin 115 mg %; GAMP und Mitarb. 1966). Doch werden diese Konzentrationen bei weitem nicht erreicht. Durch Zyloritherapie ergab sich ein zusätzlicher Spiegel an Oxipurinen im Blut von ca. 0,3-0,4 mg % (Norm: 0,15 mg %); er war in einem außergewöhnlichen Fall auf 2,7 mg % erhöht. Dies erklärt sich aus der mindestens 10-fachen Nierenclearance für Hypoxanthin und Xanthin im Vergleich zu Harnsäure.

Aus dem Dargelegten könnte man den Schluß ziehen, daß durch Allopurinol zwar die Harnsäure teilweise durch ihre Vorläufer substituiert wird, die Gesamtpurinausscheidung im Harn aber konstant bleibt. Klinischen Berichten zufolge ist sie, wenn auch nicht immer (ZÖLLNER und SCHATTENKIRCHNER 1967), so doch zumeist (ELION 1966, HONETZ und KOTZAREK 1967, RUNDLES und Mitarb. 1963, YÜ und GUTMAN 1964) um ca. 35 % zurückgegangen. Dafür stehen verschiedene Erklärungen bereit, die möglicherweise kombiniert wirksam werden:

1. Xanthin und Hypoxanthin werden teilweise im Purinstoffwechsel wieder verwendet (POMALES u.Mitarb.1963).
2. Diese Behauptung wurde modifiziert zu einer besonders ausgeprägten "Bergung" des Hypoxanthin, während die

immerhin 5-fache Menge an Xanthin der stimulierten, irreversiblen Entstehung aus Guanin zuzuschreiben sei. (BRADFORD und Mitarb. 1968)

3. Andererseits könnte auch die de novo-Purinsynthese entweder durch eine Ansammlung von Nucleotiden im Sinne eines feed-back-Mechanismusses gehemmt sein (WYNGAARDEN und ASHTON 1959) oder
4. Allopurinol selbst wirkt als pseudo feed-back Inhibitor. COLLISTER und Mitarb. (1964) zeigten, daß es die Glutaminribosylpyrophosphat-5phosphat-amidotransferase hemmt, die den ersten Schritt der Purinsynthese katalysiert. Dieser Wirkungskonzeption widersprachen später KLINENBERG und Mitarb. (1965).

Unumstritten ist die inhibierende Wirkung des Allopurinols und seines schwächeren Hauptmetaboliten Oxipurinol, der trotzdem einen erheblichen Beitrag durch seine bedeutend längere Verweildauer im Organismus leistet, auf die Xanthinoxidase. Das wird besonders bei kumulierend wirkender Langzeittherapie sichtbar. ELION (1966) gibt bei in vitro-Untersuchungen (pH 7,4 Enzym aus menschlicher Leber) für Allopurinol eine $K_i = 1,9 \times 10^{-6}$, für Oxipurinol eine solche von $1,1 \times 10^{-6}$ an. Dies ist für Oxipurinol insofern willkürlich, als es nicht wie Allopurinol kompetitiv zu hemmen scheint, sondern zwar zunächst mit Xanthin am Enzym konkurriert, sich dann jedoch mit dem Enzym-Substrat-Komplex oder mit dem durchs Substrat entsprechend veränderten Enzym fest verbindet. Dadurch flacht die Oxidationsrate für Xanthin mit der Zeit immer mehr ab und es tritt ein fast vollständiger Stillstand ein, lange bevor das Substrat verbraucht ist. Gibt man neues Enzym hinzu, so wiederholt sich der gleiche Vorgang, der nicht auf eine

Produkthemmung zurückzuführen ist, da ein Hinzufügen von Harnsäure keinen Einfluß hat. Auch tritt keine andere Wirkung auf, wenn Enzym und Oxipurinol zunächst allein inkubiert werden. Als Konsequenz ergibt sich eine mit verlängerter Zeitbetrachtung stärkere Hemmung; obige K_i gilt für $t=1,5$ min.

Die gleiche Autorin bestimmte auch die Ausscheidungsgeschwindigkeit einer C^{14} -Allopurinolgabe nach intravenöser Injektion, deren Clearance beim Menschen viel langsamer verläuft als beispielsweise beim Hund. Nach einem anfänglich raschen Abfall ergab sich ein $t_{1/2}$ von 14 bis 16 Stunden, der nachweislich nicht auf einer Proteinbindung beruht. Später als 12 Stunden wurde überhaupt kein Allopurinol, sondern nur mehr Oxipurinol ausgeschieden. Der überwiegende Teil der exkretierten Radioaktivität war stets Oxipurinol zuzuschreiben, dessen Clearance mit 20 ml pro Minute bestimmt wurde, nachdem Allopurinol völlig metabolisiert bzw. ausgeschieden worden war (Harnsäure 6,2 ml pro Minute).

Bei oraler Gabe blieb der Verlauf im wesentlichen gleich. Allopurinol wurde innerhalb von 6 Stunden ganz abgebaut und die Alloxanthinclearance war mit 15 ml/min wiederum niedrig (Harnsäure 5,3 ml/min). Allerdings trat verständlicherweise die Radioaktivität im Plasma erst nach einer Stunde auf und erreichte ihr Maximum nach einer weiteren Stunde. Im 48-Stunden-Stuhl fanden sich 20 % der Radioaktivität, die vermutlich dem nicht resorbierten Drogenanteil entsprechen, jedoch auch in Analogie zur Harnsäure das Ergebnis von intestinaler Sekretion sein könnten.

Ergänzend zu diesen Ergebnissen kommt ein neuerer quantitativer Bericht von SIMMONDS (1969) über die Ausscheidung von Purinen, Pyrimidinen und Pyrazolopyrimidinen von Patienten mit guter Nierenfunktion. Sie wurden ent-

weder mit Allopurinol oder mit Oxipurinol längere Zeit therapiert. Im Urin waren 76 % der Zyloricdosis nachweisbar in der Zusammensetzung: Oxipurinol 73,6 %, Allopurinol 10,4 %, Allopurinolribosid 12,5 % und Oxipurinolribosid 3,5 %. Wenn Oxipurinol gereicht wurde, waren nur 36 % auffindbar, von denen 94,6 % unverändert waren, der Rest als Ribosid ausgeschieden wurde. Die Menge an Xanthin und Hypoxanthin im Urin war erhöht und überraschenderweise änderte sich ihr Verhältnis von ursprünglich 0,68 durch Allopurinol auf 4,15, durch Oxipurinol nur auf 1,75. Der erstaunliche Unterschied angesichts der Tatsache, daß Allopurinol so schnell metabolisiert wird, könnte von einem sekundären Effekt kommen den Allopurinol und/oder sein Ribosid auf die Niere ausüben. Vielleicht wird die Nierenguanase stimuliert, was bei gleichzeitiger Xanthinoxidasehemmung den deutlichen Überschuß der Xanthinausscheidung hervorrufen könnte (Schema).

Die unterschiedliche Handhabung der beiden Medikamente seitens der Niere sieht man deutlich daran, daß Allopurinol kurze Zeit nach seinem Absetzen ebenso wie sein Ribosid nicht mehr auffindbar waren, während Oxipurinol noch zehn Tage und länger nachweisbar blieb.

2.3. Biochemische Nebenwirkungen

1. Zunahme der Transaminasenaktivität

GAMP und Mitarb. stellten 1966 bei 6 von 20 Gichtpatienten mit SGPT-Ausgangswerten unter 12 mE bei Zylorictherapie eine Erhöhung auf 13 bis 26 mE fest. Bei zwei weiteren Patienten mit bereits bestehender Steigerung nahmen die Werte in einem Fall von 39 auf 59 mE zu, im anderen von 16 auf 11 mE ab.

Die SGOT-Werte lagen vor der Therapie in 9 von 23 Fällen zwischen 13 und 52 mE; während der Therapie stiegen sie in keinem Fall, sondern verringerten sich sogar bei vier Patienten. Von den restlichen 14 Patienten mit normaler Ausgangslage unter 12 mE wiesen 10 eine leichte Zunahme auf 15 bis 31 mE auf. Doch hält der Autor diese Befunde nicht für ausreichend, eine Hepatotoxizität des Medikaments zu vermuten. Er rät nur vorsichtshalber zu regelmäßigen Leberfunktionstests, besonders wenn die Leber bereits vorgeschädigt ist.

2. Auswirkungen auf den Eisenstoffwechsel

Gekoppelt an die Oxidation von Xanthin zu Harnsäure katalysiert das Enzym Xanthinoxidase die Reduktion von Ferri-Ferritin zur Ferro-Form. Weil diese Reaktion vermutlich eine wichtige Rolle für die Eisenabsorption spielt, untersuchte man, ob Zyloric irgendeinen Einfluß hat. Die Leber nicht geschlechtsreifer Ratten enthält sehr wenig Xanthinoxidaseaktivität und der Ferritingehalt der Leber ist größer als der erwachsener Ratten; wenn die Jungtiere älter werden, erhöht sich die Aktivität auf Normalwerte, während gleichzeitig der Leberferritingehalt sinkt. WESTERFIELD und RICHERT (1950) wiesen bei Ratten, die mit Allopurinol gefüttert wurden, einen signifikanten Anstieg der Lebereisenmenge nach. DAVIS und DELLER (1966) jedoch, die 21 gesunden Versuchspersonen radioaktives Eisen unter Allopurinoltherapie gaben, sahen keine Beeinflussung der Eisenabsorption.

Systematische ferrokinetische Studien von BOYETT und Mitarb. (1968) nach oraler und intravenöser Applikation zeigten an neun Patienten mit Gicht oder Hyperurikämie weder einen Einfluß auf den Umfang des Lebereisens noch auf den der Eisenincorporation von Erythrozyten. Eine mögliche Erklärung ist, daß die Xanthin-

oxidase von Allopurinol nie völlig gehemmt wird.

3. Einfluß auf die Ausscheidung von DNS-Basen
Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, daß Allopurinol und seine Metaboliten die quantitative Ausscheidung von DNS-Basen im Harn verändern. KELLEY und WYNGAARDEN (1970) fanden, daß das von manchen Personen im Urin ausgeschiedene Uracil gelegentlich nach Allo- oder Oxipurinolgaben leicht vermehrt ist.

Bei zwei von drei Patienten konnte durch ersteres das Ausscheiden von 5-Acetylamino-6-amino-3 Methyluracil verhindert werden. Die Autoren schlossen daraus, daß die Xanthinoxidase für die Entstehung dieser Verbindung nötig ist.

Ein weiterer wichtiger Befund war, daß Allopurinol auf die de novo Pyrimidinsynthese Einfluß nimmt, der sich im Auftreten von Orotsäure und Orotidin im Harn äußert. Die Erklärung ist nach FOX und Mitarb. (1970) folgender Mechanismus: Normalerweise wird Orotsäure von Orotat-Phosphoribosyltransferase reversibel in Orotidin-5-Phosphat (OMP) verwandelt, das seinerseits durch die Orotidin-5-Phosphat Decarboxylase in Uridin-5-Phosphat (UMP) überführt wird. Eine geringe Menge OMP (ca. 2,5 mg/die) wird irreversibel zu Orotidin metabolisiert und ausgeschieden. Diese Menge erhöht Zylorichterapie auf 30-60 mg/die, bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz sogar auf Werte zwischen 200 und 400 mg/die. Aber auch die Orotsäure tritt in gewissem Umfang vermehrt im Urin auf, was sich aus der kompetitiven Hemmung der Phosphoribosyltransferase durch Allopurinol erklärt ($K_i 10^{-5}$ Mol). Keinerlei Hemmwirkung hat es jedoch auf die Reaktion der Decarboxylase, die bei Orotidinurie bedeutend gehemmt sein muß. Das Paradoxon löst sich,

wenn man bedenkt, daß Allopurinol teilweise in sein Ribosid überführt wird, das hemmend wirken könnte. In der Tat inhibiert experimentell mit Pyrophosphat versetztes Allopurinol kompetitiv die Reaktion OMP-UMP, wodurch OMP angehäuft und dann in der dephosphorilierten Form ausgeschieden wird.

2.4. Kombinierbarkeit mit anderen Gichtpräparaten

Zyloric ist prinzipiell mit allen anderen Gichtpräparaten kombinierbar, doch wird in neueren Berichten hervorgehoben, daß der durch Oxipurinol gestellte Beitrag von Urikosurika geschwächt wird, da die Niere es wie Harnsäure behandelt, d.h. tubulär reabsorbiert (ELION 1966). Salizylate haben im Gegensatz zu ihrer Kompensationswirkung auf Urikosurika auf die Effizienz des Allopurinol keinen Einfluß. Häufig wird eine Kombination Zyloric-Kolchizin empfohlen, da es nicht anti-phlogistisch wirkt und besonders bei Therapiebeginn gelegentlich Anfälle provoziert.

2.5. Toxikologie

Nach einer Publikation der Wellcome GmbH ist bei Mäusen die LD₅₀ 160 mg/kg i.p. (Tod innerhalb 5 Tagen) und 700 mg/kg p.o. (Tod innerhalb 3 Tagen). Bei Ratten war die akute LD₅₀ 750 mg/kg i.p. und größer als 6 000 mg/kg p.o. Hunde überlebten einjährige Fütterungsexperimente (30 mg/kg/die) mit keinen oder geringen Nierenveränderungen und ohne sonstige Abnormitäten; bei 90 mg/kg/die waren die Schäden deutlicher, die sich bei 270 mg/kg/die zu großen Konkrementen in der Niere und daraus resultierender Insuffizienz steigerten. Fortpflanzungsstudien an Ratten ergaben keinerlei Anzeichen für Defekte der Nachkommenschaft.

2.6. Indikationen für Allopurinol

Die Minimaldosis Zyloric, die eine gewisse Wirkung zeigt, liegt mit 100 mg/die, ebenso wie die Maximaldosis von 800 mg/die, weit unter obigen Werten. Mit der eingebürgerten Durchschnittsdosis von 400 mg/die kann die große Mehrzahl der Fälle unter den kritischen Wert von 7 mg% Harnsäure im Serum gesenkt werden. Die Konzentrationserniedrigung nimmt dabei mit steigender Menge zu (ZÖLLNER und Mitarb. 1967), wenn auch die doppelte Dosis nicht einfach die doppelte Wirkung zeigt.

Aus dem bisher Dargelegten ergeben sich zwanglos die Indikationen für Allopurinol:

1. Hyperurikämie durch starken Zellzerfall
 - 1.1 Bei zytostatischer Behandlung mit Röntgen- und/oder Chemotherapie von Leukosen und Neoplasmen soll Zyloric möglichst 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie gegeben werden, um Harnsäureansammlungen mit ihren Schäden zuvorkommen.
 - 1.2 Bei Erkrankungen mit starkem Nucleoproteinabbau, z.B. akuter und chronischer Leukämie, Polycythaemia vera oder Psoriasis werden Hyperurikämien vermieden.
2. Behandlung gewisser Gichtformen (nach SCOTT 1967, verändert)
 - 2.1 Gicht, die sich mit Urikosurika nicht beherrschen läßt, oder bei der diese Unverträglichkeitserscheinungen hervorrufen.
 - 2.2 Schwere tophöse Gicht, da der meist stark saure Harn dieser Kranken zur Steinbildung prädisponiert.

- 2.3 Gicht mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.
Hier sind Urikosurika wirkungslos, da die Hemmung der tubulären Rückresorption von Harnsäure bei mangelhafter glomerulärer Filtration nicht zum Tragen kommt.

2.7. Klinische Berichte

Die vorliegenden klinischen Berichte über Behandlungserfolge mit Allopurinol äußern sich fast immer positiv. Durchwegs wurde eine ausreichende Senkung der Harnsäurekonzentration in Serum und Urin erzielt, die Anfallshäufigkeit und -schwere nahm nach einiger Zeit ab und das Allgemeinbefinden besserte sich. Röntgenologisch konnte die Auflösung einer tophösen Bursitis und einer Knochenzyste nachgewiesen werden.

YÜ und GUTMAN (1964) reduzierten bei 50 Gichtpatienten die durchschnittliche Harnsäureausscheidung im Urin auf die Hälfte, der Blutharnsäurespiegel wurde meist unter 7 mg% gesenkt.

KLINENBERG und Mitarb. (1965) konnten durch Zylorictherapie den Blutharnsäurespiegel von 8 Gichtkranken und 3 gesunden Personen senken.

WYNGAARDEN und Mitarb. (1965) behandelten 50 an primärer Gicht leidende Patienten mit Zyloric, deren Harnsäurewerte im Blut auf die Norm zurückgingen. GAMP und Mitarb. (1966) drückten bei 25 Personen mit Dosen von 200-400 mg den Harnsäurespiegel von einem Mittelwert von 9 mg% auf 5,8 mg% und beobachteten maximal 7 mg%; 20 der Kranken unterschritten die Normgrenze von 6 mg%. Im Mittel wurde die Harnsäurekonzentration um 41 % reduziert. ZÖLLNER und SCHATTENKIRCHNER (1967) konnten mit 400-800 mg/die innerhalb 3 bis 18 Monaten nur 2 von 25 Patienten nicht deutlich bessern. Sie bestätigten, daß auch

Kranke, bei denen Urikosurika wirkungslos waren, auf Allopurinol positiv reagierten und teilweise vorhandene Konkreme aufgelöst wurden.

FREY-WETTSTEIN und Mitarb. (1967) berichteten von einem Fall mit Gicht und Leukämie, dessen dringende Behandlung erst durch eine Senkung des Harnsäurespiegels auf annähernd normale Werte möglich war. Der Patient litt an Herzinsuffizienz und die Therapie mit Zyloric ist viel kreislaufschonender als die mit Urikosurika, die reichliche Flüssigkeitszufuhr erfordert.

2.8. Klinische Nebenwirkungen

Die seltene Stoffwechselkrankheit der Xanthinurie ist gekennzeichnet durch ein hereditär bedingtes Fehlen des Enzyms Xanthinoxidase. Die untersuchten Patienten fühlten sich, abgesehen von den direkten Folgen der Xanthinsteine, wohl oder hatten Beschwerden, die vermutlich mit diesem Enzymdefekt nichts zu tun hatten. Parallel dazu sind Berichte über Nebenwirkungen des Allopurinols wenig umfangreich und schwerwiegend. HONETZ und KOTZAREK (1967) fiel auf, daß ca. 10% der Fälle zu Beginn eine erhöhte Anfällsbereitschaft hatten. Von ZÖLLNERS und SCHATTENKIRCHNERS (1967) Patienten entwickelte einer während der Medikation einen Diabetes, der nach Absetzung nicht zurückging, während bei einem anderen ein Magenulcus trotz Fortführung abheilte. Gelegentlich wurden Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber und leichten intestinalen Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall beobachtet. Manchmal kam es zu Schläfrigkeit; Allergien mit Juckreiz und Exanthemen waren selten.

3.1. Die Stellung des Äthanol's im Stoffwechsel (Schema)

Der chemische Abbau des Äthylalkohols geschieht im menschlichen Organismus auf zweierlei Weise:

1. Der hauptsächliche Weg erfolgt in der Leber mit Hilfe des Alkoholdehydrogenase (ADH). Ihm wird noch ein gesonderter Abschnitt gewidmet.
2. Außerdem kann Äthanol von der Catalase unter Verbrauch von H_2O_2 zu Acetaldehyd oxydiert werden. Diese Reaktion macht etwa 10 % der ersten aus (ELBEL, 1956).

Während Reaktion 1 für Methanol nicht möglich ist, ist dies bei Reaktion 2 der Fall. Hierbei können beide Alkohole am Enzym konkurrieren, woraus sich die günstige Wirkung einer Äthylalkoholgabe bei einer Methanolvergiftung erklärt; dessen giftige Metaboliten, Formaldehyd und Ameisensäure, werden nur verzögert gebildet. Acetaldehyd kann verschieden weiterreagieren;

1. Zwei Moleküle dismutieren nach Cannizzarro in je ein Molekül Essigsäure und Äthanol. Diese Reaktion dürfte die Ursache für den ständig im Körper vorhandenen Äthanolspiegel sein, dessen Umfang lange Zeit erheblich umstritten war.
Verfeinerungen der Bestimmungsmethode nach Widmark durch ein Verfahren, das den Anteil anderer reduzierender Substanzen im Blut eliminierte, engten den Bereich jedoch auf ca. 0,02-0,03 ‰ ein. (SEIFERT, 1955) Dieser Wert wurde später durch eine grundsätzlich andere, enzymatische Methode bestätigt.
2. Der Acetaldehyd wird zu Pyruvat carboxyliert, das reversibel durch die Lactatdehydrogenase in Milchsäure überführt wird, ein Weg, der durch die anaerobe Glycolyse bekannt ist.

3. Die Aldolase kondensiert zwei Moleküle Acetaldehyd zu Aldol, der in der Leber über mehrere Zwischenschritte zu zwei Molekülen Essigsäure hydrolysiert werden kann.
4. Essigsäure kann auch direkt aus Acetaldehyd entstehen:
 - a. durch eine Aldehyddehydrogenase unter NAD^+ -Verbrauch
 - b. durch die Xanthinoxydase oder eine Aldehydoxydase, wobei H_2O_2 entsteht, das wiederum der Catalasereaktion zur Verfügung steht.

Die Essigsäure wird außerhalb der Leber mit ATP aktiviert und auf Coenzym A übertragen, wodurch der Anschluß an die Fettsäuresynthese und den Zitronensäurezyklus hergestellt ist.

3.2. Kinetik des Äthylalkoholabbaus

Durch die grundlegende Arbeit WIDMARKS (1932) ist die Kinetik des Äthanolabbaus bis auf geringfügige neuere Modifikationen geklärt worden. Frühere Untersuchungen wiesen untereinander noch starke Differenzen auf, die wohl hauptsächlich durch die Unregelmäßigkeiten in der Resorptionsphase bedingt waren.

Diese ist gekennzeichnet durch eine größere Invasion des Alkohols in die Blutbahn, verglichen mit seiner Elimination aus ihr. Die Resorption erfolgt manchmal, besonders bei alkoholungewohnten Individuen und größeren Mengen, nicht kontinuierlich, sondern in mehreren Etappen, weshalb man seit MAYER (1936) von einer "intermittierenden Resorption" spricht, die Ausdruck der Abwehr des Körpers gegen die Noxe Alkohol sein soll. Nach seinen Ergebnissen wird Alkohol in den verschiedenen Abschnitten des Verdauungstraktes in folgenden Anteilen resorbiert: 21 % im Magen, 9 % im Duodenum, 52 % im Jejunum und 18 % im Ileum.

Die Dauer der Resorption kann sehr unterschiedlich sein. Sie erfolgt bei nüchternem Magen manchmal innerhalb von 30 Minuten und übertrifft die Diffusionsgeschwindigkeit aus dem Blut ins Gewebe. Dadurch weist die Kurve der Blutalkoholkonzentration ein kurzfristiges spitzes Maximum auf, dem ein steiler Abfall folgt. Beides ist Ausdruck der im Vergleich zum Abbau raschen Elimination aus dem Blut durch Diffusion ins Gewebe.

Wird der Alkohol dagegen zusammen mit Nahrung eingenommen, so ergibt sich eine bis zu 90 Minuten verlängerte Resorptionszeit und ein allmählicher Übergang der resorptiven in die postresorptive Phase. Zwischen beiden kann, wenn auch selten, ein sogenanntes Grehantsches Plateau auftreten. Es ist wahrscheinlich von individuellen Konstanten abhängig und Folge eines länger währenden Gleichgewichtes zwischen Invasion ins und Elimination aus dem Blut.

Nach Abschluß der resorptiven Phase ist das Gleichgewicht zwischen Blut und Gewebe erreicht, und der weitere Verlauf der Konzentrationskurve nur mehr äquivalent der endogenen Oxydation. Sie folgt wie die Umsetzung anderer indifferenten Narkotika einem Gesetz, das im Organismus vergleichsweise selten verwirklicht ist und von Arrhenius als die "Reaktion der nullten Ordnung" bezeichnet wurde, d.h., daß die Metabolisierungsgeschwindigkeit unabhängig von der Ausgangskonzentration ist. Der Konzentrationsabfall ist somit nicht exponentiell, sondern linear.

3.3. Mathematische Fassung der postresorptiven Phase

Hierfür werden von WIDMARK folgende Konstanten eingeführt:

- c_0 : die gedachte Konzentration, wenn der Alkohol sofort beim Einnehmen gleichmäßig im Körper verteilt wäre
- c_t : die Konzentration im Blut zur Zeit t
- p : Körpergewicht in kg
- r : der Reduktionsfaktor zur Erhaltung der reduzierten Körpermasse, d.h. der gedachten Masse, bei der die Konzentration des Alkohols überall gleich der des Blutes wäre. Dieser Faktor ist nötig, wenn man aus der Blutkonzentration auf die absolute Menge schließen will. Da der Alkohol sich proportional zum Wassergehalt des Körpers und indirekt proportional zum Fettgehalt löst, erhielte man ohne r zu hohe Werte, da Blut mehr Wasser und weniger Fett als der Durchschnitt der Gewebe enthält. r ist immer kleiner als eins und gewinnt zunehmend bei adipösen Individuen an Bedeutung.
- pr : reduzierte Körpermasse
- β : der Konzentrationsabfall im Blut in Promille je Minute
- A : Gesamtmenge des eingenommenen Alkohols

Bei Verabreichung einer einzelnen Dosis fällt die Konzentration in der postresorptiven Phase gemäß:

$$c_t = c_0 - \beta t \quad (1)$$

Pro Zeiteinheit wird das Produkt aus β und pr umgesetzt. Um die innerhalb eines gewissen Zeitraums metabolisierte Menge zu ermitteln, multipliziert man mit t .

Für die Gesamtmenge A gilt: $A = pr c_0$ (2)

oder durch Einsetzen von (1): $A = pr (c_t + \beta t)$ (3)

Aus dem Dargelegten ist ersichtlich, daß die gleiche Alkoholmenge bei verschiedenen Individuen eine unterschiedliche Konzentration im Blut herbeiführt, die von

β , p und r abhängt. WIDMARK (1932) teilt folgende Extrem- und Mittelwerte mit:

	Minimum	Durchschnitt Männer	Durchschnitt Frauen	Maximum
β :	0,0017	0,0025	0,0026	0,0040
r :	0,47	0,68	0,55	0,86

Daraus resultierte in WIDMARKS Beobachtungsgut durch Kombination der Extremwerte ein Umsetzungsspielraum zwischen 4,1 g und 11,1 g pro Stunde; der Durchschnitt bei Männern bzw. Frauen betrug 7,3 g und 5,3 g pro Stunde.

Als Konzentrationstoleranz T führt er die Menge Alkohol ein, die nach fünf Stunden noch einen Blutspiegel von 1 Promille bewirkt. Sie variiert zwischen:

$$T_{\min} = 29 \text{ g; und } T_{\max} = 227 \text{ g.}$$

Da der Alkohol in seiner Elimination unabhängig von der Konzentration ist, sind obige Beziehungen auch bei kontinuierlicher und intermittierender Zufuhr gültig, sofern sicher ist, daß die Resorption der letzten Alkoholzufuhr abgeschlossen ist (nach ca. 1,5 Std.)

3.4. Beeinflussende Faktoren der Äthanolkonzentration

Außer den individuellen Körperkonstanten nehmen verschiedene Umstände entweder auf die Widmarkwerte oder auf die tatsächliche Konzentration des Blutalkohols Einfluß.

Im Sinne einer Erhöhung der Bestimmung um einen forensisch bedeutenden Betrag nennt SEIFERT (1955), auf den sich die folgenden Angaben beziehen, nur Campher. Er erzeugt in einer Menge von 1,6 g über längere Zeit eine Steigerung mit einem Maximum von 0,5 ‰. Dieser Fehler wird jedoch, ebenso wie geringfügige andere, z.B. durch

Äthernarkose, Einatmen von Benzindämpfen und Obstgenuß. von der ADH-Methode (BÜCHER und REDETZKI 1951) vermieden.

Wird der Alkoholgehalt des Harns bestimmt, so muß man zunächst alkalisieren, da in saurem Milieu andere flüchtige Substanzen Bichromat reduzieren. Außerdem liegt die so gewonnene Konzentration um durchschnittlich 15-20% über der des Bluts. In jedem Fall sind Blutproben dem Harn wegen der größeren Genauigkeit der Bestimmung vorzuziehen. Letztere ist nur in einigen Staaten der USA wichtig, wo eine Blutentnahme verweigert werden kann. (SEIFERT 1955)

Eine Erhöhung des physiologischen Basiswertes an reduzierenden Substanzen im Blut wurde bei vielen Stoffwechselkrankheiten untersucht. Für die gerichtliche Bestimmung von Bedeutung ist nur eine heute sehr seltene Krankheit, ein Diabetes mit dekompensierter Acidosis. Auch durch Hungern marastische Individuen haben einen höheren Basiswert. Von diesen Befunden angeregt untersuchten viele Forscher andere acidotische Zustände, von denen jedoch keiner den Widmarkwert verfälscht. Insbesondere wirkt sich auch eine durch extreme Muskelarbeit erzeugte Ansäuerung des Organismus nicht aus.

Die Abbaugeschwindigkeit korreliert in gewisser Weise mit dem Grundumsatz. Sie ist verlangsamt während des Schlafes, im Zustand der Inanation, durch Sedativa und durch höhere, narkotisch wirkende Dosen von Alkohol selbst. Dennoch kann man davon ausgehen, daß ein schwerer Rausch unter normalen Bedingungen nach 24 Stunden bezüglich des Blutalkohols vorüber ist.

Die Anzahl der Faktoren, die auf den Blutalkoholspiegel erniedrigend wirken, ist größer.

MAYER (1936) erzielte am Kaninchen ein Ergebnis, das auf eine gewisse autodynamische Wirkung geringer Alkoholmengen hinweist, die vermutlich über eine generelle Stoffwechselbeschleunigung und damit eine Vergrößerung von β verläuft.

Im gleichen Sinne wirkt auch Fieber, doch kann die Ursache hierfür ebenso in einer besseren Löslichkeit des Alkohols im Gewebe, besonders im Fett, gesucht werden.

Wird Alkohol zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, so wirkt sich dies in mehrerer Hinsicht senkend auf seine zu erwartende Konzentration im Blut aus. Einmal wird, wie oben schon erwähnt, die Resorptionszeit verlängert, wodurch bis zum Erreichen der maximalen Konzentration bereits ein höherer Anteil des Alkohols oxydiert ist. Außerdem fand schon WIDMARK, daß bei gleichzeitiger oder kurz vorangegangener Digestion ein Teil des Alkohols (im Durchschnitt 17 %) dem Nachweis entzogen wird. Er vermutete, daß dies durch eine Eiweißbindung oder eine Veresterung des Äthanolts mit Fettsäuren geschehe. In die gleiche Richtung deutet der Befund, daß nach Abschluß der Resorptionsphase eingenommene Nahrung keinen Einfluß ausübt. Ein Versuch ELBELS (1956) bestätigte die senkende Wirkung der Digestion in der Resorptionsphase. Seine Versuchsperson hatte durch extreme Nahrungsbelastung von 450 g und 1 400 cal Alkoholkonzentrationen im Blut, die gegenüber der Nüchternkurve um zwei Drittel (!) erniedrigt waren.

Verabreicht man große Rohrzuckermengen in trockener Form (250 g) unmittelbar vor oder im Anschluß an Alkohol, so liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei Nahrungsmittelzufuhr. Unter sonst gleichen Bedingungen wurde die Blutalkoholkurve auf die Hälfte gesenkt.

Rohrzucker wirkt jedoch auch in der postresorptiven Phase, da er den Alkohol wieder aus dem Blut, nicht aber aus dem Körper vertreibt. SEIFERT (1955) erklärt dies durch eine Veränderung von r . Bis 250 g trockener Rohrzucker auf eine Verdünnung gebracht werden, die sich mit den osmotischen Verhältnissen des physiologischen Zustands ins Gleichgewicht gesetzt hat, müssen erhebliche Flüssigkeitsmengen in Magen und Darm einströmen. Dadurch wird die Wasserverteilung zwischen Blut und übrigen Körper zugunsten einer Vergrößerung von r wesentlich verändert.

Ebenfalls über ein osmotisches Gefälle wirkt Kochsalz, (20g) das in einem anderen Versuch SEIFERTS die Blutalkoholkurve deutlich senkte. Als Ursache sieht er eine Zunahme des verschieblichen Wassers im Gewebe an, weil EICHHOLTZ (zit.nach SEIFERT, 1955) nachwies, daß NaCl sehr bald nach der Resorption ins Gewebe übergeht und erhebliche Mengen Wasser (0,2 l/g) mitnimmt.

Der Alkoholstoffwechsel ist eng mit dem der Kohlehydrate verknüpft. In Hungerphasen, wenn letzterer reduziert ist, wird auch Alkohol langsamer abgebaut. Die Korrelation besteht auch für umgekehrte Verhältnisse, weshalb es nicht verwundert, daß in einer Untersuchung SCHLICHTINGS (1935) Insulin ein schnelleres Absinken des Blutalkohols in der postresorptiven Phase hervorrief. Eine zusätzliche Zuckergabe verstärkte den Effekt. Insulin hat sich auch in der Behandlung von akuten Alkoholintoxikationen stärkeren Grades sowie Alkoholikerpsychosen bewährt. Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, soll man nach BICKEL (1936) gleichzeitig eine kleine Zuckermenge verabreichen. Diese Ergebnisse scheinen jedoch an eine intakte Leber gebunden zu sein.

Im Sinne einer beschleunigten Alkoholoxydation wirkt ebenfalls Alloxan, das nach BERNHEIM (1938) im Tierversuch einen Diabetes (Alloxandabetes) hervorruft. Wird es einer Lebersuspension zugesetzt, so erhöht sich dabei der O_2 -Verbrauch schon bei einer Konzentration von 10^{-4} Mol. Die raschere Metabolisierung schlägt jedoch in ihr Gegenteil um, wenn Phosphat oder Pyrophosphat hinzutritt.

Zwei weitere Aktivatoren der Alkoholoxydation sollen nach TADOKORO und SAITO (1942) Guanylsäure und Guanosin sein, die auch den nächsten Schritt, die Entstehung der Essigsäure, fördern. Die Forscher nehmen an, daß die Oxyäthylengruppe der Effektoren die Abspaltung der H^+ -Ionen begünstigt.

3.5. Alkoholgewöhnung

Die auffallende Tatsache, daß an Alkohol gewöhnte Individuen bei gleicher Alkoholmenge eine sowohl subjektiv als auch objektiv geringere Beeinflussung zeigen, gab zunächst zu der Vermutung Anlaß, daß sich die Konstante β durch regelmäßigen Konsum vergrößern würde. BERNHARD und GOLDBERG (1934) fanden praktisch jedoch gleiche Werte für β bei Alkoholikern und Alkoholungewohnten. Lediglich das Resorptionsmaximum lag bei letzteren etwas früher, woraus sie auf eine geringere Abwehr in der Resorptionsperiode schlossen. Die verminderte Beeinträchtigung ist daher vielmehr in einer zentralnervösen Schwel-
lenerhöhung zu suchen.

Unter der chronischen Intoxikation entwickelt sich allmählich eine Lebercirrhose, wodurch sich das für die Alkoholoxydation erforderliche funktionstüchtige Lebergewebe und damit die Oxydationsgeschwindigkeit vermindert. Während also im Anfangsstadium der Sucht große Mengen

Alkohols infolge der Adaption des Körpers an das Gift vertragen werden, nimmt die Intoxikation im Endstadium bereits bei kleineren Alkoholmengen pathologische Formen an. Dieser *circulus vitiosus* dürfte die Ursache für das Verhalten des Säuflers im fortgeschrittenen Suchtstadium sein, das allerdings relativ spät einzusetzen pflegt und der individuellen Disposition unterliegt. Eine gewisse Wechselwirkung besteht auch zwischen Colchizin und Alkoholgewöhnung. Diese macht gegen Colchizin überempfindlich, während eine wiederholte Behandlung mit dem Medikament die Resistenz gegen Alkohol günstig beeinflusste (VOLLMER, 1934).

3.6. Die Alkoholdehydrogenase (ADH)

Nach ELBEL (1956) besteht im allgemeinen Einigkeit, daß in der Leber der entscheidende enzymatische Angriff auf den Alkohol erfolgt. Dort wird er zu Acetaldehyd und Essigsäure verbrannt, die dann in den anderen Geweben weiter oxydiert wird. (Schema). Der erste Reaktionsschritt wird von ADH katalysiert, die von THEORELL (1965) seit vielen Jahren untersucht wird. Da sie für das Experimentieren günstige Eigenschaften besitzt, ist sie eines der am besten bekannten Enzyme. Die ADH übernimmt ca. 80-90 % des Äthylalkoholabbaus. Die durchschnittliche Menge in der menschlichen Leber beträgt 1,5 g; sie kann pro Stunde maximal 8-9 g Alkohol umsetzen. Chemisch besteht sie aus etwa 780 Aminosäureresten, das Molekulargewicht gibt GRÜNER (1967) mit 73 000 an. Sie enthält 4 Zinkionen, von denen je eines zu den zwei aktiven Zentren gehört. Zu dieser Erkenntnis paßt, daß sie aus zwei identischen oder zumindest fast identischen Peptidketten besteht. Das Coferment ist Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD), bei dessen Reduktion

zu NADH_2 ein Wasserstoffion entsteht und die Reaktionen somit vom pH abhängig werden. Entsteht NADH_2 , so tritt bei 340 nm eine neue Bande auf, die man spektrophotometrisch, oder deren Fluoreszenz man spektrofluorimetrisch messen kann. Vor allem durch die zweite Methode konnten THEORELL und seine Mitarbeiter (1963) das Zusammenspiel zwischen Enzym, Coenzym und Alkohol klären.

Die reversible Reaktion ist bei pH 7 weit nach der Alkoholseite verschoben, wie man aus der Gleichgewichtskonstanten ersieht:

$$\frac{[\text{NADH}_2] [\text{Ald}] [\text{H}^+]}{[\text{NAD}] [\text{Alk}]} = 0,8 \times 10^{-11}$$

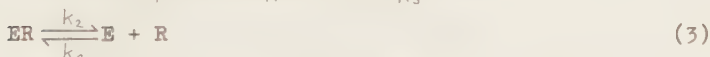
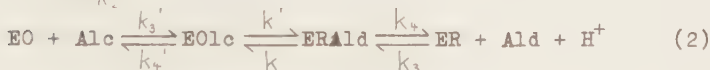
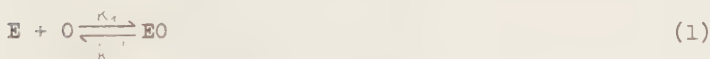
Mischt man äquivalente Mengen NAD und Alkohol, so ist das Gleichgewicht bereits eingestellt, wenn 1 % reagiert hat. Entfernt man Aldehyd und NADH_2 , wie dies im Organismus laufend geschieht, dann läuft die Reaktion natürlich weiter. Ebenso begünstigt ein basischeres Milieu die Alkoholoxydation, doch ist nach GRÜNER (1967) bei einem pH von 8,2 der maximale "turn over" pro aktive Stelle gleich 90/min.

3.7. Der "Theorell-Chance"-Mechanismus (Figuren 1 und 2)

Die eigentliche Reaktion erfolgt, während Apoenzym, Coenzym und Substrat einen Ternärkomplex bilden. Dafür spricht, daß reine ADH nur ein Fünftel bis ein Zehntel so gut löslich ist und eine geringere pH-Stabilität aufweist, als wenn man Coferment und Alkohol zusetzt. Der entscheidende Beweis war jedoch, daß HADORN und Mitarb. (1963) nur L-Glycerinaldehyd erhielten, wenn sie dem LADH-System Glycerin zusetzten. Dies wäre ohne eine Bindung des Substrats im Ternärkomplex nicht möglich.

Enzym und Coenzym allein bilden einen ziemlich stabilen Binärkomplex, wie THEORELL u. Mitarb. (1963) durch die Veränderung des pH nachwiesen. Die Enzymaktivität fällt zwischen pH 10,6 und pH 11,8 von 100 % auf 0 % ab, jedoch nicht aufgrund einer Zerstörung der Bindungsstellen für das Coenzym, sondern wegen dessen zunehmender Dissoziation von der ADH. Der ursprünglich hypothetische "Theorell-Chance"-Mechanismus wurde nach zehn Jahren und Tausenden von Experimenten bewiesen:

(E = ADH, O = NAD⁺, R = NADH₂)



Der Beweis lag in der Übereinstimmung der berechneten Dissoziationskonstanten $K_{E,O}$ und $K_{E,R}$ mit den unabhängig ermittelten Werten (THEORELL 1965).

Die kinetische Gültigkeit des Mechanismus erfordert, daß k' und k im Vergleich zu den anderen Konstanten groß sind und daß die Abspaltung des Substratprodukts vom Ternärkomplex im Verhältnis zur Spaltung des binären Coenzym-Enzym-Komplexes schnell geht. SILVERSTEIN und BOYER (1964) wiesen dies experimentell nach.

Von ganz anderer Seite nähert sich HOLZER (zit. nach ELBEL 1956), wenn er behauptet, daß k_2 der eigentlich geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Er sieht die beschleunigende Wirkung (bis 70 %) von Fructose auf den Alkoholabbau darin, daß ihr Metabolit, Glycerinaldehyd, das Coenzym direkt im Komplex reoxydieren kann. und daß damit k_2 umgangen wird.

GUPTA und ROBINSON (1966) sehen in der gleichen Fähigkeit des Lactaldehyds den Grund für ihre Beobachtung, daß innerhalb der gleichen Zeit fast 100-mal mehr Acetaldehyd aus der Incubation gleicher Mengen ADH, NAD und Äthanol entstand. Dabei bildete sich in stöchiometrischer Menge Propandiol, worin sie den Beweis für die gekoppelte Oxydo-Reduktionsaktivität der ADH erblickten.

3.8. Physiologische Substrate der ADH

Die ADH ist ein relativ unspezifisches Enzym und wirkt nicht nur auf Äthanol, sondern auf mehrere primäre und sekundäre Alkohole. Die weite Verbreitung des Ferments in lebenden Organismen, die normalerweise niemals mit Äthanol in Berührung kommen, macht es unwahrscheinlich, daß dessen Oxydation die physiologische Funktion z.B. in der Leber der Wirbeltiere sein soll.

GUPTA und ROBINSON (1966) berichten von der Fähigkeit der ADH, die Dismutation von Aldehyden in die entsprechenden Säuren und Alkohole zu vermitteln, wenn Spuren von NAD^+ vorhanden sind, ohne auf eine mögliche physiologische Bedeutung einzugehen.

Nachdem WALLER (zit. nach THEORELL, 1965) gefunden hatte, daß Farnesol vom ADH-System zu Farnesal oxydiert wird, suchten THEORELL und Mitarb. (1965) nach einer möglichen Rolle im Steroidumsatz. Die LADH (Leber-ADH) oxydiert stereospezifisch 3β -Hydroxy- 5β -cholansäuren, doch ist bei diesen Reaktionen der "Theorell-Chance"-Mechanismus nicht gültig. REYNIER und THEORELL (1969) gaben als zusätzliche Bedingung an, daß der A-mit dem B-Ring cis-verknüpft sein muß, doch erklärt dies nicht die mögliche Funktion der ADH im Steroidmetabolismus, da unter den natürlich vorkommenden Steroidisomeren die

mit der 3 β , 5 β -Konfiguration mengenmäßig ziemlich unbedeutend sind. Weil die ADH auch Retinol als Substrat hat, denkt er an einen eventuellen Einfluß auf die Verteilung und Ansammlung von Vitamin A im Säugetierorganismus. Das Vitamin ist ein wesentlicher Cofaktor für die Adrenalin-Steroidsynthese. Die Aktivität der ADH würde dabei ihrerseits von Steroiden geregelt, wie es z.B. von Lithocholsäure erwiesen ist.

1970 veröffentlichte REYNIER die neue Erkenntnis, daß die ADH auch in vivo mit dem "drug-metabolizing system" (DMS) zusammenwirkt, indem dieses die Medikamente zunächst hydroxyliert und jene die Hydroxyle zu den entsprechenden Aldehyden bzw. Ketonen oxydiert. Das Zusammenspiel verträgt sich hervorragend mit folgenden bekannten Tatsachen:

1. Die ADH und das DMS sind vorwiegend in der Leber lokalisiert,
2. Die ADH und das DMS haben eine geringe Spezifität,
3. Die ADH und das DMS haben eine große Affinität zu lipophilen Substanzen.

Trotz all dieser Ansätze ist die physiologische Funktion der ADH bis heute ungeklärt. Aufklärung erhofft man sich von Hemmern, die zu den Ergebnissen REYNERS bereits wesentlich beitrugen.

3.9. Inhibitoren

Über die Frage des physiologischen Substrats der ADH hinaus wären Inhibitoren in verschiedener Hinsicht nützlich (LESTER und Mitarb. 1968):

Sie könnten als Gegengifte zu Stoffen wie 2-Fluoräthanol dienen und all jene Syndrome mildern, die sich zumindest teilweise von Acetaldehyd ableiten. Außerdem ist

eine Verlangsamung des Blutalkoholabfalls möglicherweise eine Alternative zur derzeitigen Behandlung des Delirium Tremens. Auch kann man durch sie die Wirkungen des Äthanolis getrennt von denen seiner Metaboliten untersuchen, doch sind die Resultate in dieser Hinsicht noch konträr:

BUSTOS und Mitarb. (1970) sahen keine verminderte akute Leberverfettung, wenn die Metabolisierung einer einzelnen Alkoholgabe durch einen Inhibitor verzögert wurde. Sie schlossen daraus, daß Alkohol per se zu einer peripheren Übermobilisation von Fettsäuren führt, die in Übereinstimmung mit den erhöhten Fettsäurekonzentrationen im Plasma nach hohen Alkoholgaben steht. Im Gegensatz dazu verhinderten MORGAN und Mitarb. (1970) eine Anreicherung hepatischer Triglyceride durch den gleichen Hemmer. Somit wäre die Entwicklung der Fettleber auf vermehrte Bildung von Acetaldehyd oder NADH_2 zurückzuführen.

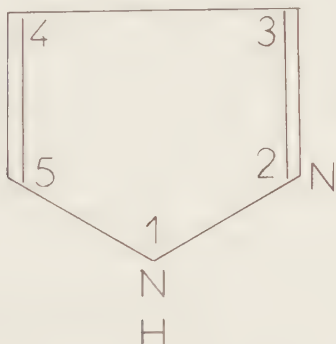
Von verschiedenen Stoffen ist heute bekannt, daß sie in das System ADH/NAD^+ eingreifen. WINER und THEORELL (1959) fanden, daß aliphatische Carbonsäuren hemmend wirken, weil sie mit ADH und NAD Ternärkomplexe bilden, in denen die Säuren den Platz des Alkohols einnehmen. Dabei wird die Bindung der Fettsäure durch Verlängerung der Kohlenstoffkette von 2 auf 10 um mindestens den Faktor 1 000 verstärkt, weshalb vermutlich eine lipophile Haftstelle an der Oberfläche des Enzyms vorhanden sein muß. Ab C_{16} ist diese Ternärkomplexbildung nicht mehr möglich, doch wirken alle Fettsäuren unabhängig von der Länge bei pH 7 etwa 30-fach stabilisierend auf den Binärkomplex ADH/NAD^+ . Diesen Effekt bewirkt die zwischen Zn^{++} und NAD^+ eingefügte Carboxylgruppe.

100-fach stabilisieren Fettsäureamide den an sich schon sehr stabilen Komplex ER ($K_{E,R}=0,3 \mu M$). Dabei konkurrieren sie kinetisch mit den Aldehyden.

THEORELL (1965) berichtet von einer besonderen Stellung des Imidazols, das bei kleinen Konzentrationen von NAD^+ oder Alkohol hemmt, bei großen beschleunigt. Er untersuchte daraufhin andere heterozyklische Stickstoffbasen und fand, daß Pyrazol ein äußerst starker Inhibitor ist, der mit Alkohol um die Haftstelle konkurriert.

3.10. Chemie und Wirkung des Pyrazols

Das leicht saure Pyrazol (MG = 68), $C_3N_2H_4$



bildet mit NAD^+ und ADH äußerst stabile Ternärkomplexe im Verhältnis 2:2:1. (THEORELL 1963). Es hemmt sehr spezifisch LADH, Hefe-ADH wird von ihm viel weniger inhibiert und auf eine Vielzahl anderer Zink enthaltender Enzyme, wie Catalase, hat es überhaupt keinen Einfluß (REYNIER 1969). In vitro wirken einige seiner in Position 4 substituierten Derivate noch stärker. Er gibt folgende Inhibitionskonstanten an:

	Pyrazol	4-Methyl- pyrazol	4-Brom- pyrazol	4-Jod- pyrazol
Ki (μ M)	4,3	1,2	0,8	0,6

PEYRE und REYNIER (1969) haben die gängigen Methoden zur Trennung und Identifikation der vier Pyrazole angewendet. Sie ermittelten die Absorptionsspektren und erhielten die Maxima bei vier verschiedenen Wellenlängen. Außerdem legten sie die dünnschichtchromatographischen Ergebnisse mit verschiedenen R_f -Werten vor, sowie die verschiedenen Färbungen mit Natriumpentozyano-amino-ferrat bzw. NH_3 .

In anderer Position oder 4,x-substituierte Pyrazole (x= 1;2;3;5;) waren nicht so wirksam. Dieses Ergebnis paßt gut zu den Vorstellungen, die sich THEORELL (1965) von der räumlichen Anordnung der Ternärkomplexe aus ADH, NAD^+ und Pyrazol macht und in denen die Position 4 des Ringes insofern ausgezeichnet ist, als sie genau gegenüber der lipophilen Haftstelle des Apoenzyms zu liegen kommt (Figur 1):

"ADH und NAD^+ bilden mit Pyrazol einen festen Ternärkomplex, wobei eine neue Absorptionsbande bei 290 nm erscheint. Pyrazol bildet mit Zinkionen Zink-di-Pyrazol, wobei ein Proton pro Pyrazol freigesetzt wird und titriert werden kann. Wurde nun ADH und NAD^+ mit Pyrazol titriert, unter Konstanthalten des pH im pH-Stat, so fanden wir, daß Lauge verbraucht wurde und daß ein Proton pro gebundenes Pyrazol frei wurde. Wir schlossen daraus, daß auch im ADH Pyrazol unter Ausstoßen des Imino-Wasserstoffs als Proton ans Zink gebunden wird. Die im Pyrazol nun vorhandene negative Ladung wandert zum positiven Pyridinring, wodurch die beiden Ringe covalent verbunden werden. Eine Doppelbindung im Pyridinring verschwindet, und die Umlagerung der Dop-

pelbindung läßt die Bande bei 290 nm erscheinen."

Aus dieser Erkenntnis folgert THEORELL dann analog für den Vorgang bei der Alkoholoxydation:

Nachdem der Alkohol in seine lipophile Haftstelle eingefügt ist, wird unter dem Einfluß des positiv geladenen Zinks der Wasserstoff der -OH-Gruppe als Proton ausgestoßen unter Bildung eines negativ geladenen Alkoholats. Die negative Ladung wird vom benachbarten Wasserstoff übernommen, der dann als Hydridion zum C₄ des Nicotinsäureamids wandert. Dabei entstehen NADH₂ und Aldehyd.

Kinetische Studien von SHORE und GILLELAND (1970) mit Ternärkomplexen aus ADH, Pyrazol und verschiedenen Coenzymen, darunter Nicotinamid-hypoxanthin-dinucleotid, resultierten ebenfalls aufgrund rechnerischer Überlegungen darin, daß Pyrazol im Ternärkomplex mit dem Nicotinamidring des NAD⁺ gekoppelt wird.

3.11. In vivo-Untersuchungen mit Pyrazol und seinen Derivaten

Pyrazol und seine 4-substituierten Derivate hemmen die ADH nicht nur in vitro, sondern auch in vivo. Um nach LESTER und Mitarb. (1968) als Inhibitor zu gelten, muß eine Verbindung unterhalb einer Konzentration von 0,5 m Mol/kg Körpergewicht die Alkoholausscheidung um mindestens 25% verlängern. Die oben erwähnten Hemmkonstanten (K_i) sind sehr speziesabhängig. K_i für Pyrazol und Pferde-LADH ist z.B. 0,2 µM, doch sind trotz dieser Überlegenheit gegenüber den obigen K_i der 4-substituierten Derivate die Untersuchungen mit letzteren sehr nützlich gewesen. KARMAK (1960) berichtet über die viel geringere Toxizität der 4-Alkylpyrazole und zeigte damit den Weg für in vivo-Versuche.

Normales Pyrazol zog an Hunden bereits in Konzentrationen zwischen 0,15 und 0,3 m Mol/kg und Tag schwere Schäden an Knochenmark, Leber und Nieren nach sich. Seine Toxizität scheint abzuhängen von der Spezies und der Anwendungsdauer. Die akute Toxizität liegt für Ratten bei 11 m Mol/kg, die letale Dosis für einen 14-tägigen Anwendungszeitraum war 2,2 m Mol/kg und Tag. GOLDBERG und RYDBERG (1969) kamen bei Ratten zu dem einleuchtenden Ergebnis, daß die Alkoholbestimmung mit Hilfe der ADH in Anwesenheit von Pyrazol zu niedrig ausfällt. Die gaschromatische Methode und die nach Widmark blieben unbeeinflusst. Weiterhin war die Ausscheidung von Alkoholgaben (32,6 m Mol/kg) in diesen Versuchen um 20% bis 90 % verlängert, wenn vorher Pyrazol in Mengen von 0,07 bis 8,82 m Mol/kg gegeben wurde. Bei der Höchstdosis war die Alkoholexkretion gegenüber Kontrolltieren von 4 Std. auf bis zu 50 Std. verlängert. Verabreichte man das Pyrazol nachträglich, so flachte die Blutalkoholkonzentration von diesem Moment an ab und zeigte besonders bei höheren Dosen einen Übergang vom linearen Abfall in Exponentialkurven mit der Konkavität nach oben. Dies beweist einmal die kompetitive Natur der Hemmung auch in vivo, zum anderen, daß Äthanol rascher als Pyrazol abgebaut wird, wodurch der Grad der Hemmung relativ ansteigt. Qualitativ gleiche Ergebnisse erhielten die Autoren mit C¹⁴ markiertem Alkohol, dessen radioaktive Ausscheidungsrate sie maßen. Gegenüber einer Kontrollgruppe war sie viel niedriger, dafür über eine viel längere Zeit nachweisbar.

Daraufhin untersuchte RYDBERG (1969) 4-Jöddypyrazol. Gibt man es in Mengen von 0,05 m Mol/kg bis 1,25 m Mol/kg, so hemmt es die Äthanolkonzentration zwischen 19 % und 84 %. Die Diskrepanz zu den in vitro-Resultaten, in

denen 4-Jodpyrazol ein fast 10-mal so starker Hemmer wie Pyrazol ist, hat er nicht weiter erhellt.

Die oben erwähnte geringere Toxizität der 4-Alkylpyrazole erlaubte neuerdings auch Versuche am Menschen durchzuführen. BLOMSTRAND und THEORELL (1970) untersuchten 7 Freiwillige, von denen 5 gesund und 2 Alkoholiker waren mit 4-Methylpyrazol. Bereits 200 mg (2,5 mg/kg) erniedrigten die Ausscheidung gleichzeitiger Gaben von C^{14} markiertem Alkohol (9g) um 10% mit einem Maximum 1,5-2 Std. nach Beginn des Experiments. Der Grad der Hemmung stieg mit 1 000mg (10mg/kg) auf 50 %, d.h. er ist dosisabhängig, die Hemmung somit kompetitiv. Ihr gegenüber den Rattenversuchen weitvorverlegtes Maximum deutet darauf hin, daß in vivo insofern Speziesdifferenzen vorhanden sind, als der Mensch 4-Methylpyrazol relativ rasch abbaut.

FORSANDER (1966) zeigte, daß durch den Äthanolabbau der Redoxspiegel der Leber beeinflußt wird, der durch das Verhältnis Lactat/Pyruvat gemessen werden kann. BLOMSTRAND und THEORELL (1970) erhielten an einem Alkoholiker einen deutlich niedrigeren Quotienten, dem 38 g Äthanol und 200 mg 4-Methylpyrazol verabreicht wurde. Sie hoffen mit Hilfe dieses Stoffes den Äthanolmetabolismus beim Menschen genauer studieren zu können, da sie vermuten, daß die Anreicherung von $NADH_2$ in der Leber sicher andere NAD^+ -abhängige Enzymsysteme betrifft.

4. Diskussion

Aufgrund dieser in vivo-Versuche auch am Menschen erklärt sich das gesteigerte Interesse der Gerichtsmedizin an der Frage, ob Pyrazol in irgendeiner Weise im menschlichen Körper auftreten kann und somit die Feststellung der Alkoholwerte beeinflußt wird.

4.1. Kann aus Allopurinol ein Pyrazol entstehen ?

Aus dem Dargelegten ist ersichtlich, daß auch relativ geringe Mengen Pyrazol ausreichen (2,5 mg/kg), den Alkoholabbau merklich zu verzögern. Es besteht jedoch bis heute kein experimenteller Hinweis, daß es aus Allopurinol in vivo entstünde. Die in vitro-Befunde von GRESSEL und GALLELLI (1968), die Ausgangspunkt dieser Dissertation waren, lassen sich nicht ohne weiteres auf den Organismus übertragen. Die Autoren erhielten als einzig bemerkenswertes alkalisches Endprodukt 3-Amino-4-pyrazolcarboxamid (Schema), dessen Stabilität immerhin im Bereich zwischen pH 11,8 und 10,5, d.h. bei einer Annäherung an den physiologischen pH des Körpers, zunahm. Das Produkt würde zwar in Analogie zu den Ergebnissen von REYNIER (1969) nicht den Alkoholabbau an der Catalase hemmen, der jedoch, wie Versuche von HOWELL und Mitarb. (1962) gezeigt haben, sowieso nur von theoretischem Interesse ist.

Andererseits würde vermutlich die ADH gehemmt werden, wenn auch nicht so stark wie von 4- oder unsubstituiertem Pyrazol.

Der Stoffwechselweg Allopurinol zu Pyrazolderivat scheint vom menschlichen Körper nicht verwirklicht zu sein, doch bleibt eine Möglichkeit offen, wie es dennoch entstehen könnte. Die chemische Verwandtschaft von Zyloric und Harnsäure, die ja nachweislich zum gewissen Teil zu Allantoin, einem Imidazolderivat, uricolytisch abgebaut wird, ließe aus Allopurinol in einem analogen Vorgang ein Pyrazol entstehen. Es müßte aus jenem Teil der Dosis stammen, der regelmäßig bei Isotopenexperimenten nicht im Urin gefunden wurde, und der 20 bis 25 % betrug. Die Uricolyse könnte einmal durch die Leukozyten erfolgen (CANELLAKIS und Mitarb. 1955), deren Anteil jedoch ver-

nachlässigbar klein ist (s.S.10). Der andere Ort der Uricolyse ist der Dickdarm, in dessen distalem Abschnitt das gespaltene Allopurinol absorbiert werden könnte, wie das von 10 % der Harnsäure bekannt ist. Geht man von Verhältnissen analog zu Harnsäure aus, so ergäbe sich folgende quantitative Überlegung:

Maximal werden 800 mg/die Allopurinol verordnet, von denen 25 %, die im Harn nicht nachweisbar sind, möglicherweise uricolytisch gespalten werden. Werden von diesen 10 % absorbiert, so ergibt sich für einen 50 kg schweren Menschen ein Wert von 0,4 mg/kg^{die}. Da eine einmalige Gabe von stärker wirkendem Pyrazol-4-derivat in Höhe von 2,5 mg/kg (BLOMSTRAND und THEORELL 1970) beim Menschen nur eine Hemmung von 10 % bewirkte, ist die theoretisch aus Uricolyse erzielbare Inhibition selbst bei Kombination äußerst ungünstiger Umstände vernachlässigbar klein.

Ein dem alkalischen Dekompensationsprodukt des Allopurinol ähnlicher Stoff, 5-Amino-4-imidazolcarboxamid, ist ein Purinvorläufer und hemmt die Purinsynthese (SEEGMILLER und Mitarb. 1955) vermutlich bei der Reaktion 5-Phosphoribosylpyrophosphat zu 5-Phosphoribosylamin. Die gleiche Wirkung wird, wenn auch umstritten, dem Allopurinol nachgesagt (s.S.22). Die beiden Produkte könnten nun, da der Syntheseweg von Glucose-6-Phosphat zu den Purinen blockiert wäre, eine vermehrte Umsetzung des Produkts zu Triosephosphat und Pyruvat herbeiführen, besonders wenn das Enzym Phosphorylase fehlt, was bekannterweise zu Hyperurikämie führt (Schema). Unter dem Gesichtspunkt des Alkoholabbaus wäre dies insofern von Bedeutung, als beide Produkte die Regeneration von NAD^+ ermöglichen, das Coferment der ADH also wieder in den für die Alkoholoxydation erforderlichen Zustand versetzt würde. Eine praktische Konsequenz ergibt sich

jedoch auch daraus nicht; für das potentielle Pyrazol wegen seiner geringen Quantität, für das Allopurinol wegen seiner raschen Metabolisierung (s.S. 23).

4.2. Hemmt Allopurinol oder einer seiner Metaboliten die ADH ?

Die Wirkung des Allopurinols selbst auf die ADH, dessen Anteil im Harn 10,4 % beträgt, ist bisher nicht experimentell untersucht worden, doch liegt nahe, daß es an einer anderen Stoffwechselstelle eine Effektorenwirkung hat, wie SIMMONDS (1968) sie für die Stimulation der Nierenguanase nahelegt. Einen ähnlichen Effekt kann man auch Oxypurinol zutrauen, das immerhin 73,6 % der auf Allopurinol zurückzuführenden Substanzen im Harn ausmacht. Vor allem wäre seine Kumulation im Organismus bei Langzeittherapie zu beachten. Wird die Nierenguanase stimuliert, so führt das zu einer Konzentrationserniedrigung von Guanin, die, um das chemische Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, einen verstärkten Abbau von Guanosin und Guanylsäure herbeiführt. Da diese beiden Stoffe den Alkoholabbau beschleunigen, wäre ein mit Allopurinol behandelter Organismus benachteiligt.

Der theoretischen Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß durch die Hemmung der Xanthinoxydase die Erzeugung von H_2O_2 im Organismus relativ vermindert wird, das für die Catalasereaktion nötig ist. Zu dem Einwand der geringfügigkeit dieser Reaktion (s.o.) gesellt sich die Tatsache, daß im Reaktionsschritt Aldehyd zu Essigsäure ein Molekül H_2O_2 durch die Aldehydoxydase frei wird, wodurch der H_2O_2 -Verbrauch beim ersten Reaktionsschritt kompensiert wird.

Oxypurinolribosid macht 3,5%, Allopurinolribosid 12,5% der durch die Nieren exkretierten Menge einer markierten

Zyloricidosis aus. Ein Hinweis, daß durch den Riboseanteil eine Hemmung bewirkt wird, die ohne ihn nicht eintritt, findet sich in den Überlegungen von FOX und Mitarb. (1970, s.S. 26), welche die durch Allopurinol erzeugte Orotidinurie auf eine Hemmung der Decarboxylase zurückführen, die von Allopurinol selbst nicht stammt. Mit Pyrophosphat versetztes Allopurinolribosid wies in vitro eine Inhibition auf. Stellt man es, ebenso wie Oxipurinolribosidpyrophosphat, neben Adenindiphosphatribose (ADPP), so ergibt sich eine verblüffende Ähnlichkeit. ADPP ist nichts anderes als NAD⁺ minus dem Nicotinsäureamidteil, der für die Wirkung des Coferments an der ADH unerläßlich ist. Da THEORELL (1965) mitteilt, daß ADPP mit der ADH eine ziemlich feste Verbindung eingeht ($K=16 \mu\text{M}$, pH 7), könnte diphosphoriliertes Allo- oder Oxypurinolribosid einen gewissen Teil des Apoenzyms abfangen, ohne jedoch selbst als Coferment zu fungieren. Möglicherweise ist das Pyrophosphat für die Komplexbildung gar nicht nötig.

4.3. Andere denkbare Einflüsse auf den Alkoholabbau

Ein experimenteller Befund LÄUPPIS (1954) mit Irgapyrin (Pyramidon und Butazolidin) veranlaßte ihn, vor einer Kombination von Alkohol mit einem Präparat der Pyrazolongruppe dringend zu warnen. Dieses Medikament verminderte zwar die Alkoholresorption bei fünf Versuchspersonen und erniedrigte das Maximum der Äthanolkonzentration im Blut, doch verschlechterte sich das subjektive Befinden eklatant und ähnelte einer Aldehydvergiftung. Dafür dürfte nicht die auf den ersten Blick naheliegende Erklärung (Schema) ausreichen, daß diese Präparate die Aldehydoxydase (Xanthinoxydase) hemmen und dadurch der von Acetaldehyd zu Essigsäure führende Weg blockiert ist, da die nicht betroffene Metabolisierung über die Aldehyd-

dehydrogenase viel entscheidender ist.

Interessant ist, daß die besonders von KOLLWITZ (1966) empfohlene Gichttherapie der oralen Alkalisierung die Metabolisierung des Alkohols eher begünstigen würde, wenn auch der Phosphat- und Bicarbonatpuffer des Bluts eine pH-Vergrößerung im Harn um 1,5 weitgehend abfängt. Einmal wird die durch den Alkoholabbau entstehende Ansäuerung des Organismus gemildert, entscheidend wäre jedoch der Einfluß der Hydroxylionen auf das Reaktionsgleichgewicht zwischen Alkohol und Aldehyd (s.S. 41), die die Wasserstoffionen des Zählers abfangen würden und damit die weitere Alkoholoxydation anregen. Andererseits wären Gichtkranke, besonders Steinträger, die keine solche Therapie erhalten, durch ihren gegenüber der Norm gesenkten pH-Wert theoretisch im Nachteil.

Eine Ursache der Hyperurikämie kann der Mangel an Glucose-6-Phosphatase sein, der außerdem zu Laktazidämie führt. (s.S. 13). Jede Ansäuerung des Organismus behindert jedoch eher den Alkoholabbau in Umkehrung der Verhältnisse bei Alkalisierung des Körpers. Eine Anreicherung speziell mit Lactat hat außerdem zur Folge, daß die Reaktion Pyruvat zu Lactat eingeschränkt wird, die ja unter anderen die Regeneration des NAD^+ ermöglicht. Sicherlich wird dadurch nicht die Widmarkbestimmung beeinflusst, das β der Betroffenen jedoch möglicherweise gegenüber ihrem Normalwert erniedrigt.

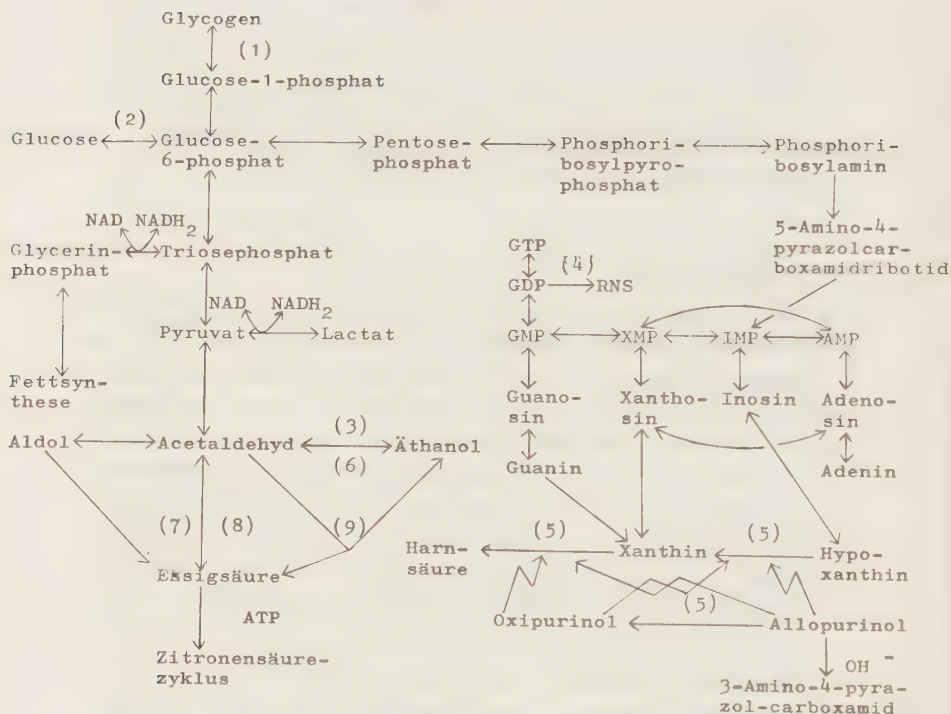
Relativ häufig tritt Gicht gepaart mit Diabetes auf, der, mit dekompensierter Acidosis, als einzige Stoffwechselbesonderheit die Widmarkbestimmung beeinflusst. Dieser seltene Fall demaskiert sich heute, wo immer eine ADH-Bestimmung durchgeführt wird, durch die große Kluft zwischen den Ergebnissen beider Methoden. Die "normalen", mit Insulin eingestellten Diabetiker sind

eher im Vorteil: Insulin fördert den Alkoholmetabolismus (s.S. 38). Ein Hyperurikämiker, der eine Leberresektion oder eine Zirrhose hat, ist natürlich ebenso wie andere Patienten von dieser Besonderheit betroffen, die je nach Umfang der Reduktion funktionstüchtigen Lebergewebes den Alkoholabbau verzögert.

5. Zusammenfassung

In der Arbeit wird zunächst das Krankheitsbild der Gicht referiert, um anschließend auf ein in jüngster Zeit zunehmend verwendetes Medikament, Allopurinol, einzugehen. Da einzelne Betroffene in foro bereits angegeben haben, daß sie sich bei der Einnahme des Präparates zusammen mit Alkohol besonders beeinflußt fühlen, wird versucht zu klären, ob diese Behauptung einen objektiven Hintergrund haben könnte. Ein gewisser Verdacht resultiert aus der chemischen Verwandtschaft des Allopurinol mit einem Stoff, der nachweislich eine solche Beeinträchtigung zeitigt (Pyrazol).

Allopurinol wie auch seine Metaboliten wirken sich auf den Alkoholabbau beim Menschen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht aus, doch kann ein Effekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die letzte Klärung bleibt einer experimentellen Untersuchung vorbehalten.



- (1) Phosphorylase
- (2) Glucose-6-Phosphatase
- (3) Alkoholdehydrogenase
- (4) Hypoxanthinphosphoribosyltransferase
- (5) Xanthinoxidase
- (6) Catalase
- (7) Aldehyddehydrogenase
- (8) Aldehydoxidase
- (9) Dismutase

- AMP: Adenosinmonophosphat
 IMP: Inosinmonophosphat
 XMP: Xanthosinmonophosphat
 GMP: Guanosinmonophosphat
 GDP: Guanosindiphosphat
 GTP: Guanosintriphosphat
 RNS: Ribonucleinsäure
 ATP: Adenosintriphosphat

⚡ : Inhibition

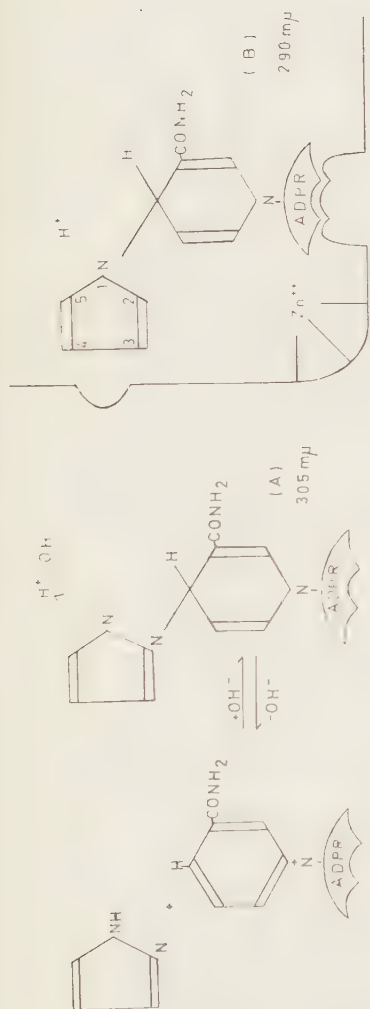
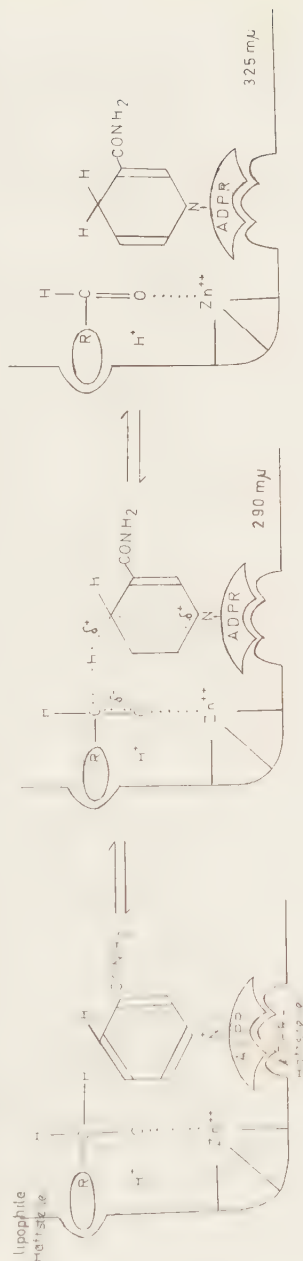


Fig. 1. Vermutliche Struktur von OP und EPO, (A) bei basischem pH ohne LADH, (B) bei neutralem pH mit LADH (THEORELL u. Mitarb. 1963)

Fig. 2. Vermutlicher Mechanismus des Wasserstofftransfers im LADH-System (THEORELL u. Mitarb. 1963)



6. Literaturverzeichnis

BÄUMER , A., SUSIC, D., REESE, G.M.:

Zur Biochemie und Pathogenese der Gicht.

Hippokrates 4, 117-124 (1968)

BENEDICT, J.D., FORSHAM, P.H., ROCHE, M., SOLOWAY, S.,
STETTEN, DE W.:

Effect of salicylates and adrenocorticotropic
hormone upon miscible pool of uric acid in gout.

J.Clin.Invest. 29, 1104-1111 (1950)

BENEDICT, J.D., FORSHAM, P.H., STETTEN, DE W.:

Metabolism of uric acid in normal and gouty human
studied with aid of isotopic uric acid.

J. Biol. Chem. 181, 183-193 (1949)

BERNHARD, C.G., GOLDBERG, L.:

Nystagmus spontané suite d'intoxication aiguë par
l'alcool.

Acta Med.Scand. 84, 36-44 (1934)

BERNHEIM, F.:

Effect of alloxan on oxidation of alcohol by
various tissues.

J.Biol. Chem. 123, 741-749 (1938)

BICKEL, A.:

Biologische Wirkungen des Alkohols auf den
Stoffwechsel.

Dtsch.Med.Wschr. 62, 1209-1213 (1936)

BLOMSTRAND, R., THEORELL, H.:

Inhibitory effect on ethanol oxidation in man
after administration of 4-methylpyrazol.

Life Sci. 9, 631-640 (1970)

BOYETT, J.D., VOGLER, W.R. FURTADO DE, V.P.
SCHMIDT, F.H.:

Allopurinol and iron metabolism in man.
Blood 32, 460-468 (1968)

BRADFORD, M.J. KRAKOFF, I.H., LEEPER, R.,
BALIS, M.E.:

Study of purine metabolism in a xanthinuric female.
J.Clin.Invest. 47, 1325-1332 (1968)

BÜCHER, T.H., REDETZKI, H.:

Eine spezifische photometrische Bestimmung von
Äthylalkohol auf fermentativem Weg.
Klin.Wschr. 29, 615-616 (1951)

BUSTOS, G.O., KALANT, H., KHANNA, J.M., LOTH, J.:
Pyrazole and induction of fatty liver by a
single dose of ethanol.
Sci. 168, 1598-1599 (1970)

CANELLAKIS, E.S., TUTTLE, A.L., COHEN, P.P.:
Comparative study of end-products of uric acid
oxidation by peroxidasis.
J. Biol. Chem. 213, 397-404 (1955)

CARTY, Mc, D.J.:

Phagocytosis of urate crystals in gouty synovial
fluid.
Arthritis Rheum. 4, 425 (1961)

COLLISTER, Mc, R.J., GILBERT, W.R., ASHTON, D.M.,
WYNGAARDEN, J.B.:

Pseudofeedback inhibition of purine synthesis by
6-mercaptapurine ribonucleotide and other purine
analogues.
J.Biol.Chem., 239, 1560-1563 (1964)

DAVIS, P.S., DELLER, D.J.:

Effect of a xanthine-oxidase inhibitor (allopurinol)
on radioiron absorption in man.

Lancet 470-472 (1966, II)

ELBEL, H.:

Blutalkohol

2. Auflage Georg Thieme Verlag

Stuttgart 1956

ELION, G.B.

Enzymatic and metabolic studies with Allopurinol.

Ann. Rheum. Dis. 25, 608-614 (1966)

FLORKIN, M., DUCHÂTEAU, M.:

Arch. Int. Physiol. 53, 267 (1943)

cit. nach:

BÄUMER, A., SUSIC, D., REESE, G.M.:

Zur Biochemie und Pathogenese der Gicht.

Hippokrates 4, 117-124 (1968)

FORSANDER, O.A.:

Influence of the metabolism of ethanol on the
lactate/pyruvate of rat-liver slices.

Biochem. J. 98, 244-247 (1966)

FOX, R.M., ROYSE-SMITH, D., O'SULLIVAN, W.J.:

Orotidinuria induced by allopurinol.

Science 168, 861-862 (1970)

FREY-WETTSTEIN, M., PEDIO, G., GIGER, K.:

Zur Verhütung von Harnsäureschäden bei cytostatischer
Behandlung von Leukosen.

Schweiz.Med.Wschr. 97, 148-151 (1967)

GAMP, A., KNICK, B., SCHILLING, F.:

Behandlung der chronischen Gicht durch Hemmung
der Harnsäurebildung mit Allopurinol.

Med. Klin. 45, 1791-1795 (1966)

GARROD, A.B.:

A treatise on gout and rheumatic gout:
rheumatoid arthritis.

Third edition. Longmans, Green and Co.

London 1876, S. 88

GOLDBERG, L., RYDBERG, U.:

Inhibition of ethanol metabolism in vivo by
administration of pyrazole.

Biochem. Pharmacol. 18, 1749-1762 (1969)

GRESSEL, P.D., GALLELLI, J.F.:

Quantitative analysis and alkaline stability studies
of Allopurinol.

J.Pharm. Sci. 57, 335-338 (1968)

GRÜNER, O.:

Der gerichtsmedizinische Alkoholnachweis.

2.Auflage Carl Heymanns Verlag

Köln, Berlin, Bonn, München 1967

GUPTA, N.K., ROBINSON, W.G.:

Coupled oxidation-reduction activity of liver
alcohol dehydrogenase.

Biochim. Biophys. Acta, 118, 431-434 (1966)

GUTMAN, A.B.:

Arthr. and Rheumat. 8, 665-670 (1965)

cit. nach:

BÄUMER., A., SUSIC, D., REESE, G.M.:

Zur Biochemie und Pathogenese der Gicht.

Hippokrates 4, 117-124 (1968)

GUTMAN, A.B., YÜ, T.F.:

Gout, derangement of purine metabolism.

Advances Intern.Med. 5, 227-302 (1952)

GUTMAN, A.B., YÜ, T.F.:

Renal function in gout: with commentary on renal regulation of urate excretion and role of kidney in pathogenesis of gout.

Amer.J.Med. 23, 600-622 (1957)

GUTMAN, A.B., YÜ, T.F., BERGER, I.:

Tubular secretion of urate in man.

J.Clin.Invest. 38, 1778-1781 (1959)

HADORN, B., LEUTHARDT, F., MENHARD, E., VISCHER D.:

Die Stereospezifität der Leberalkoholdehydrogenase.

Helv. Chim. Acta 46, 2003-2008 (1963)

HENCH, P.S.:

GOUT and gouty arthritis.

in: Modern medical therapy in general practice.

Hrsg. Barr, D.P.

3. Aufl., S. 3359-3384 Williams and Wilkins

Baltimore 1940

HONETZ, N., KOTZAREK, R.:

Klinische Erfahrungen mit Allopurinol

(4-Hydroxypyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin)

bei Gicht und Hyperurikämie.

Wien.Klin.Wschr. 38, 695-700 (1967)

HOWELL, R.R. WYNGAARDEN, J.B.:

On mechanism of peroxydation of uric acids
by hemoproteins.

J.Biol. Chem. 235, 3544-3550 (1960)

JONES, O.W., ASHTON, D.M. WYNGAARDEN, J.B.:

Accelerated turnover of phosphoribosylpyro-
phosphate, purine precursor, in certain gouty
subjekts.

J.Clin. Invest. 41, 1805-1815 (1962)

KARMAS, G.:

4-Alkylpyrazoles

U.S.Patent 2 931 814 (1960)

cit. nach:

LESTER, D., KEOKOSKY, W.Z., FELZENBERG, F.:

Effect of pyrazoles and other compounds on
alcohol metabolism.

Quart. J.Stud. Alcohol 29, 449-454 (1968)

KELLY, W.N., WYNGAARDEN, J.B.:

Effect of dietary purine restriction, allopurinol,
and oxipurinol on urinary excretion of ultraviolet-
absorbing compounds.

Clin. Chem. 16, 707-713 (1970)

KLINENBERG, J.R., GOLDFINGER, S.E. SEEGMILLER, J.E.:

The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor
allopurinol in the treatment of gout.

Ann. Intern.Med. 62, 639-647 (1965)

KOLLWITZ, A.A.:

Die Behandlung und Prophylaxe von Harnsäuresteinen
der Niere durch orale Alkalisierung.

Dtsch. Med.Wschr. 28, 1257-1259 (1966b)

LÄUPPI, E.:

Antabusähnliche Wirkung von Irgapyrin.

Schweiz.med.Wschr. 1281-1283 (1954)

LATHEM, W., RODNAN, G.P.:

Impairment of uric acid excretion in gout.

J.Clin.Invest. 41, 1955-1963 (1962)

LESTER, D., KEOKOSKY, W.Z., FELZENBERG, F.:

Effect of pyrazoles and other compounds on alcohol metabolism.

Quart. J.Stud. Alcohol 29, 449-454 (1968)

LIEBER, Ch. S.:

Arthr. and Rheumat. 8, 786-791 (1965)

cit. nach:

BÄUMER, A., SUSIC, D., REESE, G.M.

Zur Biochemie und Pathogenese der Gicht.

Hippokrates 4, 117-124 (1968)

MALAWISTA, S.E., HOWELL, R.R., SEEGMILLER, J.E.:

Factors modifying inflammatory response to injected microcrystalline sodium urate.

Arthritis Rheum. 5, 307 (1962)

MAYER, R.M.:

Intermittierende Alkoholresorption, Speichelalkoholkurve und Alkoholwirkung.

Dtsch. Z.ges. Gerichtl.Med. 26, 250-270 (1936)

MERTZ, D.P.:

Früherkennung und Frühbehandlung der Gicht.

Hippokrates 1, 5-12 (1968)

MINKOWSKI, O.:

Die Gicht

in: Spezielle Pathologie und Therapie Bd. 7/2

Hrsg. Nothnagel Wien (1903)

MORGAN, J.C., LUCIO DI, N.R.:

Inhibition of the acute ethanol-induced fatty liver by pyrazole.

Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 134, 462-466 (1970)

NEMSER, M.H.:

Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Organismus.

14.Mitteilung. Über das Verhalten des Alkohols im Verdauungstrakt.

Z. Physiol. Chem. 53, 356-364 (1907)

NEWMAN, N.W., CUTTING, W.C.:

Action of dinitrophenol and insulin in accelerating metabolism of ethyl alcohol.

J.Clin. Invest. 14, 945-948 (1935)

NUGENT, C.A., TYLER, F.H.:

Renal excretion of uric acid in patients with gout and in nongouty subjects.

J.Clin. Invest. 38, 1890-1898 (1959)

PEYRE, J. PH., REYNIER, M.:

Séparation, identification et dosage du pyrazole et de quelques dérivés 4-substitués.

Ann. Pharm. Franc. 27, 749-752 (1969)

POMALES, R., BIBBER, S., FRIEDMAN, R., HICHINGS, G.H.:

Augmentation of the incorporation of hypoxanthine into nucleic acids by the administration of an inhibitor of xanthine oxidase.

Biochim. Biophys. Acta 72, 119-120 (1963)

PRAETORIUS, E., KIRK, J.E.:

Hypouricemia: with evidence for tubular elimination of uric acid.

J.Lab. Clin. Med. 35, 865-868 (1950)

REYNIER, M.:

Pyrazole inhibition and kinetic studies of ethanol and retinol oxidation catalyzed by rat liver alcohol dehydrogenase.

Acta Chem. Scand. 23, 1119-1129 (1969)

REYNIER, M.:

Etude de l'inhibition de l'alcool déshydrogénase (ADH) du foie par le pyrazole (I).

Agressologie 11, 401-406 (1970)

REYNIER, M.:

Etude de l'inhibition de l'alcool deshydrogenase (ADH) du foie par le pyrazole (II).

Agressologie 11, 407-416 (1970)

REYNIER, M., THEORELL, H.:

Studies of the stereospecificity of liver alcohol dehydrogenase (LADH) for 3 β -hydroxy-5 β -steroids.

Acta Chem. Scand. 23, 1130-1136 (1969)

RUNDLES, R.W., WYNGAARDEN, J.B., HITCHINGS, G.H., ELION, G.B., SILBERMAN, H.R.:

Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricemia and gout.

Trans. Ass. Amer. Physicians 76, 126-140 (1963)

RYDBERG, U.:

Inhibition of ethanol metabolism in vivo by 4-iodo-pyrazole.

Biochem.Pharmacol. 18, 2424-2428 (1969)

SALIM, E.F., MURPHY, J.E.:

Qualitative and quantitative tests for Allopurinol.
J. Pharm. Sci. 57, 649-650 (1968)

SCHLICHTING, H.:

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß
des Insulins auf den Verlauf der alimentär-
-hyperglykämischen und-hyperalkoholämischen Kurve.
Z. Ges.Exp. Med. 97, 60-64 (1935)

SCOTT, J.T.:

Allopurinol.

Schweiz.Med.Wschr. 97, 1659-1662 (1967)

SEEGMILLER, J.E., HOWELL, R.R., MALAWISTA, S.E.:

Inflammatory reaction to sodium urate:
its possible relationship to genesis of acute
gouty arthritis.

J.A.M.A. 180, 469-475 (1962)

SEEGMILLER, J.E., LASTER, L., HOWELL, R. R.:

Biochemistry of uric acid and its relation
to gout.

New Eng. J.Med. 268, 712-716 (1963)

SEEGMILLER, J.E., LASTER, L., HOWELL, R.R.:

Biochemistry of uric acid and its relation
to gout.

New Eng. J.Med. 268, 764-773 (1963)

SEEGMILLER, J.E., LASTER, L., HOWELL, R.R.:

Biochemistry of uric acid and its relation
to gout.

New Eng.J. Med. 268,821-827 (1963)

SEIFERT, P.:

Grundlagen der Blutalkoholforschung
Johann Ambrosius Barth
Leipzig (1955)

SEZE, S. DE, RYCKEWAERT, A.:

La Goutte
Tourcoing, impr. Georges frères
Paris 1960

SHORE, J.D., GILLELAND, M.J.:

Binding and kinetic studies of liver alcohol
dehydrogenase- coenzyme-pyrazole complexes.
J.Biol.Chem. 245, 3422-3425 (1970)

SIEGMUND, B., FLOHR, W.:

Über den Einfluß von Insulin auf den Alkohol-
umsatz beim Menschen.
Klin.Wschr. 16, 1718-1721 (1937)

SILVERSTEIN, E., BOYER, P.D.:

Equilibrium reaction rates and the mechanism
of liver and yeast alcohol dehydrogenase.
J.Biol.Chem. 239, 3908-3914 (1964)

SIMMONDS, H.A.:

Urinary excretion of purines, pyrimidines and
pyrazolopyrimidines in patients treated with
allopurinol or oxipurinol.
Clin.Chim. Acta 23, 353-364 (1969)

SORENSEN, L.B.:

Elimination of uric acid in man studied by
means of C¹⁴-labeled uric acid.
Scand. J.Clin.Lab.Invest. 12, (Supp.54)
1-214 (1960)

STETTEN, DE W., HEARON, J.Z.:

Intellectual level measured by army classification
battery and serum uric acid concentration.
Science 129, 1737 (1959)

TADOKORO, T., SAITO, T.:

Chemical properties of ascorbic acid oxidase.
J.Chem.Soc. Japan 63, 260-262 (1942)

THEORELL, H.:

Die Alkoholdehydrogenase. Ihre Wirkungsweise
und Komplexverbindungen.
Experientia 12, 553-616 (1965)

THEORELL, H., YONETANI, T.,

Liver alcohol dehydrogenase-DPN-pyrazole
complex: A model of a ternary intermediate
in the enzyme reaction.
Biochem. Z. 338, 537-553 (1963)

VOLLMER, H.:

Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen
Gewöhnung, Überempfindlichkeit, Alter und
Giftwirkung.
Arch. Exper. Path.Pharmakol. 175, 424-465 (1934)

WESTERFIELD, W.W., RICHERT, D.A.:

Dietary factors related to liver xanthine oxidase.
J.Biol.Chem. 184, 163-173 (1950)

WIDMARK, E.M.P.:

Die theoretischen Grundlagen und die praktische
Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen
Alkoholbestimmung.
Urban und Schwarzenberg
Berlin, Wien 1932

WINER, A.D., THEORELL, H.:

Ternary complex formation of fatty acids and fatty acid amides with horse liver alcohol dehydrogenase-coenzyme complexes.

Acta Chem.Scand. 13, 1038-1039 (1959)

WYNGAARDEN, J.B., ASHTON, D.M.:

Regulation of activity of phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase by purine ribonucleotides: potential feedback control of purine biosynthesis.

J.Biol.Chem. 234, 1492-1496 (1959)

WYNGAARDEN, R.W., METZ, E.N.:

Allopurinol in the treatment of gout.

Ann.Intern.Med., 62, 842-847 (1965)

YÜ, T.F., BERGER, L., GUTMAN, A.B.:

Renal function in gout.

Amer.J.Med. 33, 829-844 (1962)

YÜ, T.F., BERGER, L., GUTMAN, A.B.:

Effect of allopurinol (4-hydroxypyrazolo-(3,4-d) pyrimidine) on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout.

Amer.J.Med. 37, 885-898 (1964)

ZÖLLNER, N., SCHATTENKIRCHNER, M.:

Allopurinol in der Behandlung der Gicht und der Harnsäure-Nephrolithiasis.

Dtsch.Med.Wschr. 14, 654-660 (1967)

Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und die Übernahme des Korreferates.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Dr. Geldmacher-v.Mallinckrodt bedanken für die Überlassung des Themas, die zahlreichen guten Ratschläge, ihr freundliches Entgegenkommen und für die überaus große Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 18.3.1948 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Egon Vollmuth und seiner Ehefrau Else, geb.Korbacher, in Nürnberg geboren. Ich habe noch eine um zwei Jahre ältere Schwester, die als Realschullehrerin tätig ist.

Nach der Volksschulzeit an der Holzgarten-Schule in Nürnberg trat ich 1958 in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Martin-Behaim-Gymnasium in Nürnberg über, das ich 1967 mit dem Abitur verließ.

Im Wintersemester 1967/68 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen auf. Nach fünf Semestern absolvierte ich das Physikum, im Sommer 1973 bestand ich das Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990